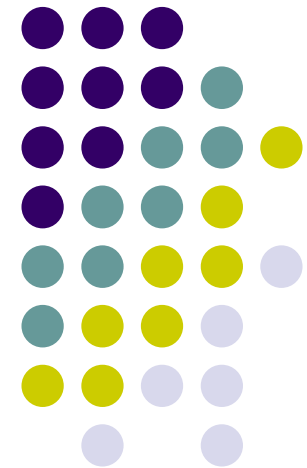
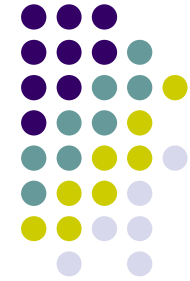


Diagnostika poškození ledvin a léčebná opatření při poškození ledvin u AL amyloidózy

Romana Ryšavá
Klinika nefrologie
1. LF UK a VFN, Praha



Poškození ledvin u AL amyloidózy



- **Komplikuje 10-15% MM**
- **≥ 70% nemocných má MGUS**
 - λ asociovány s predominantním postižením ledvin
(dominují LC λ6)
 - K asociovány s predominantním postižením GIT a jater
- **>50% nemocných má zmnožené plazmatické buňky v KD (5-10%)**
- **Postižení ledvin:**
 - **proteinurie často s nefrotickým syndromem (výrazná hypalbuminemie a nízké hladiny Ig)**
 - **mikroskopická HU spíše výjimečně**
 - **pozvolná progrese do CHRI**

Klinické a laboratorní nálezy u 474 nemocných s AL amyloidózou v době diagnostiky onemocnění



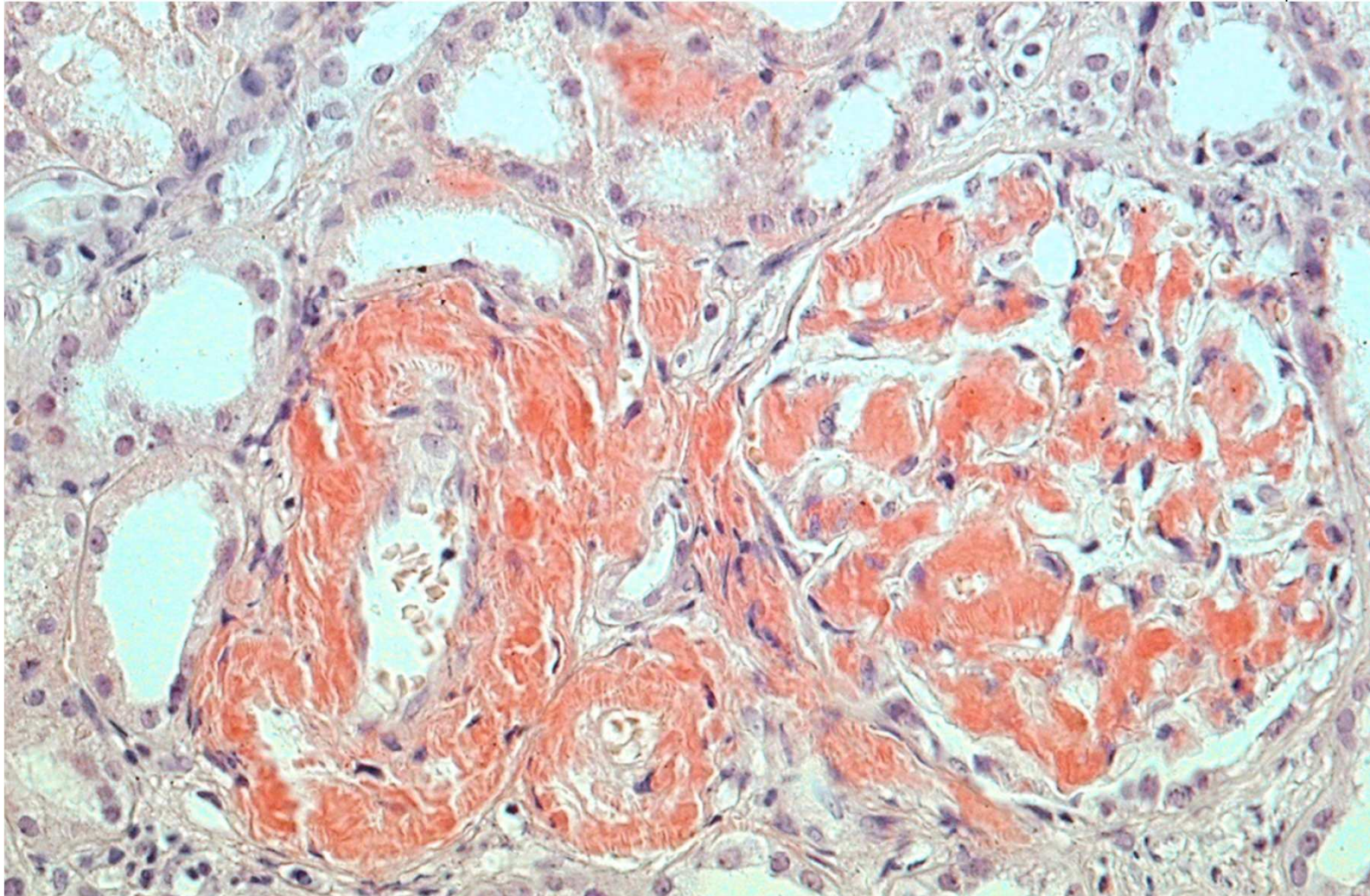
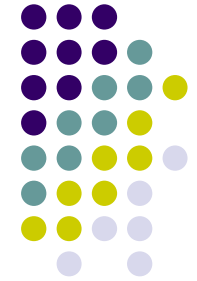
Laboratorní nálezy	% postižených pacientů
zvýšený počet plazmatických buněk v kostní dřeni ($\geq 6\%$)	56 (15% nemocných mělo MM)
anémie (hemoglobin < 100 g/l)	11
zvýšený S-kreatinin (>113 $\mu\text{mol/l}$)	45
zvýšená alkalická fosfatáza	26
hyperkalcemie ($>2,75$ mmol/l)	2
proteinurie ($>1,0$ g /den)	55
lehké řetězce v moči	73
- κ LC	23
- λ LC	50

Diagnostické možnosti průkazu amyloidózy



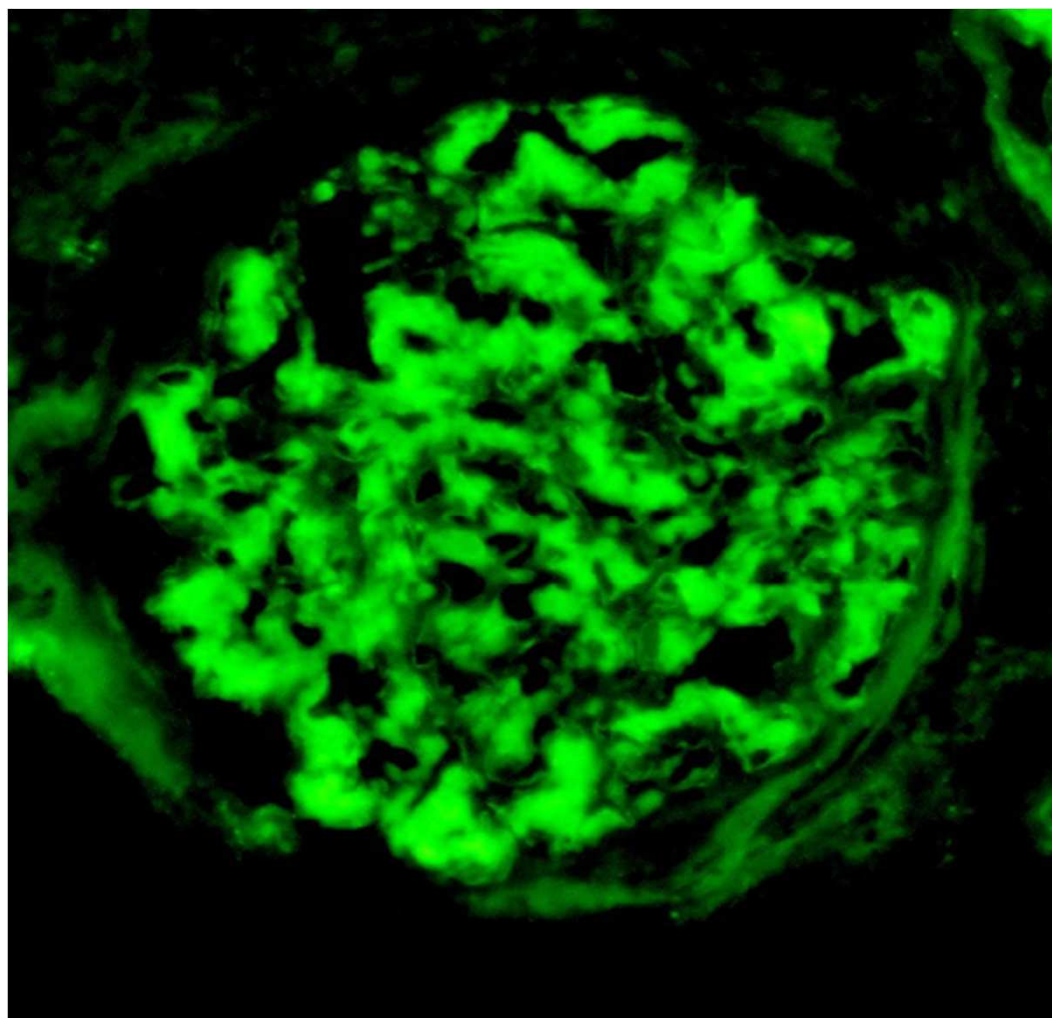
- **Průkaz amyloidu z bioptického vzorku ledviny**
 - Pozitivní barvení na kongo červeň
 - Pozitivní barvení na thioflavin T, saturnová červeň
 - Pozitivní imunofluorescence na anti- λ či anti- κ (ostatní negativní)
 - Paralelně uspořádané fibrily v elektronovém mikroskopu
 - Hmotnostní spektrometrie proteinu pozitivně se barvícího konžskou červeň
- **Přítomnost AL amyloidózy v jiném orgánu se současným výskytem proteinurie / NS**
- **Scintigrafický průkaz amyloidózy (^{123}I -SAP, ^{131}I -SAP, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -aprotinin)**

Masivní postižení glomerulu a cévy amyloidem *(Kongo červeně)*



AL amyloidóza

(IF s anti-lambda protilátkou)



Metabolismus FLC v ledvinách



- **FLC jsou plně metabolizovány v ledvinách**
 - Volně procházejí do proximálního tubulu
 - **Zpětná resorpce v buňkách proximálního tubulu** (megalin a cubilin)
→ endocytóza (pinocytóza) a jejich hydrolýza na AMK lysozymálními enzymy (10 - 30g/den)
- **Abnormální metabolismus proteinů GBM u AL amyloidózy**
 - zvýšená exprese genů pro laminin B2, entaktin a α 1-řetězec kolagenu IV
 - *Woodrow SI et al. Amyloid, 1999, Vol. 1, p. 22-30.*
- **Přímý toxický vliv FLC na mesangiální buňky glomerulu**
 - FLC intracelulárně spouští různé signální děje → migrace c-fos a NF- κ B do jádra buňky → **↑ transkripce MCP-1 a PDGF- β** → **rozvláknění buněčného povrchu mesangiálních buněk**, zvětšení jejich povrchu a následně expanze mesangiální matrix → aktivované mesangiální buňky současně **↑ exprimují MMP-2** → **destrukce extracelulární matrix**, na jejíž místo se pak ukládají amyloidové fibrily
 - *Basnayake K et al. Kidney Int 2011;79:1289-1301.*

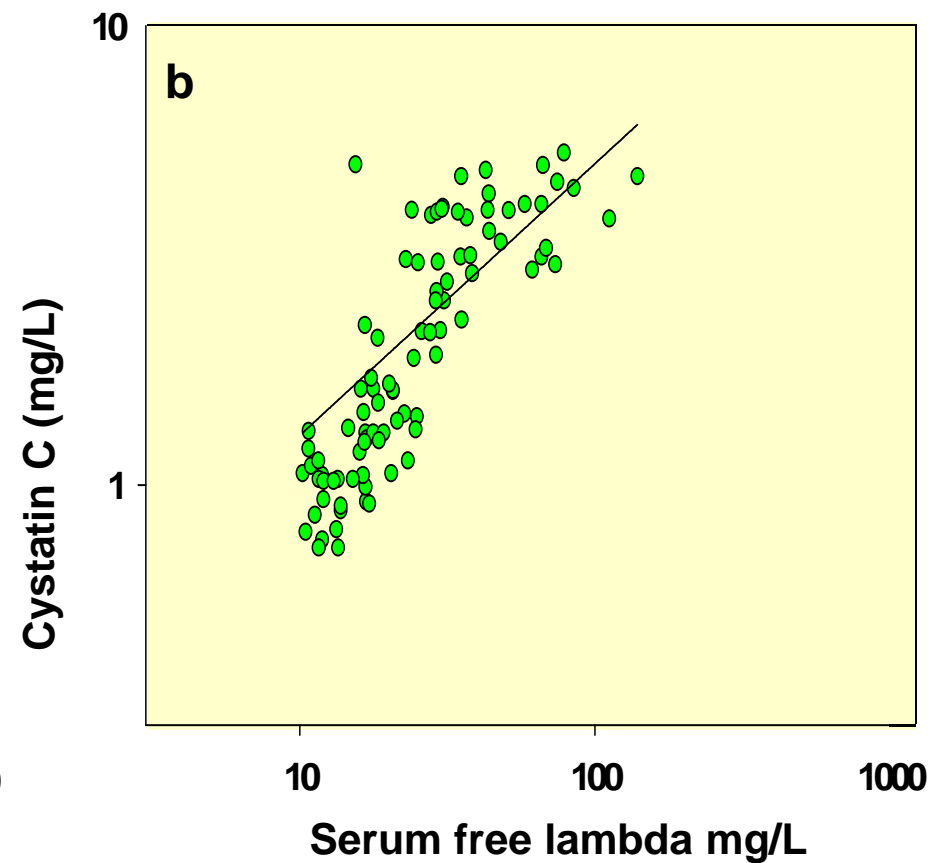
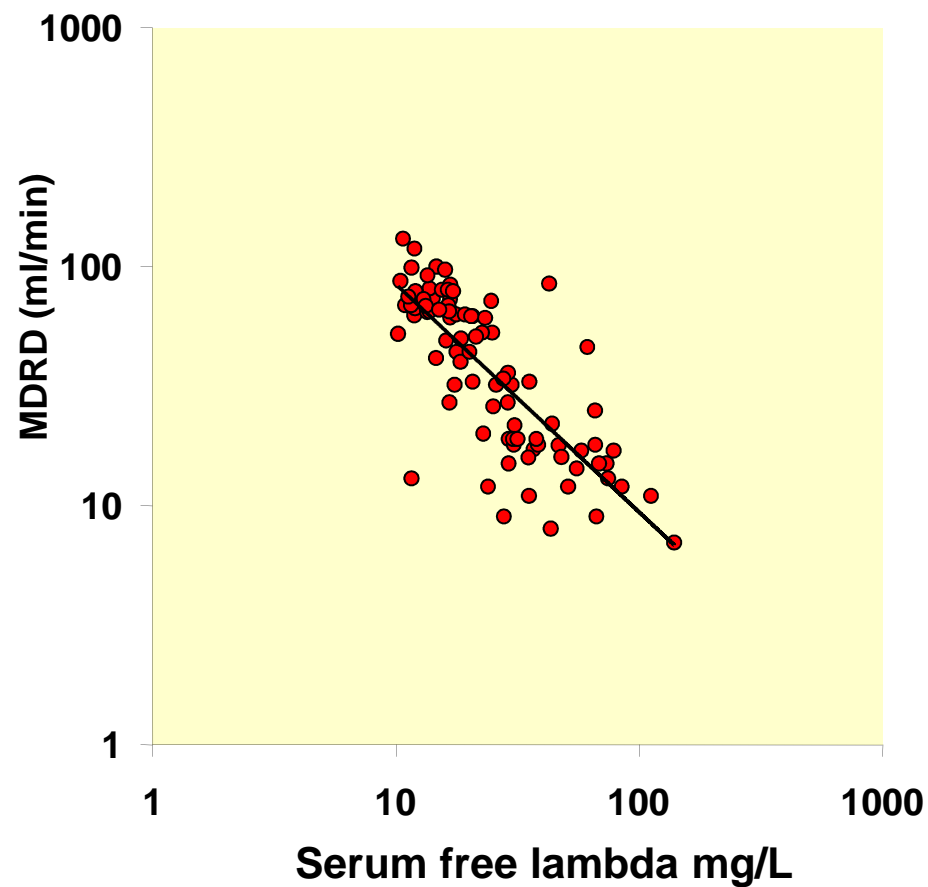
Senzitivita jednotlivých testů na průkaz paraproteinémie u AL amyl.



<i>Test</i>	<i>Senzitivita (%)</i>
FLC κ/λ poměr	91
IF séra	69
IF moči	83
FLC κ/λ poměr a močová IF	91
FLC κ/λ poměr a sérová IF	99
IF séra a IF moči	95

Korelace mezi sérovým FLC λ a GF měřenou pomocí MDRD či cystatinu C

(Bradwell AR. Serum Free Light Chain Analysis. 4th Edition. Binding Site. 2006)



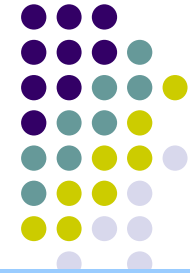
Vliv CKD na koncentrace FLC a poměr κ/λ



- **Mění se poměr κ/λ**
 - **zvyšuje** se v důsledku pomalejší degradace κ řetězců
 - Referenční rozmezí **0,37- 3,17** u nemocných s CKD
 - **U nemocných bez CKD je poměr κ/λ 0,58 (0,26-1,65)**
- Krátký poločas FLC v plasmě (κ 2-4 hod, λ 3-6 hod)
 - 2-3 dny u nemocných s renálním selháním !
 - 20-30x vyšší hladiny sFLC u nemocných s CKD 5 v porovnání se zdravými
- **7-10% nemocných s CKD má MGUS**
 - Nejsou ale známky manifestního onemocnění (AL, MM)
- **8-10% nemocných po Tx ledviny má MGUS**
- *U CKD a nefrotického syndromu je v abnormálním močovém nálezu nutno počítat s falešně vyššími hladinami FLC z důvodu blokování zpětné resorpce FLC jinými proteiny (albumin...)*

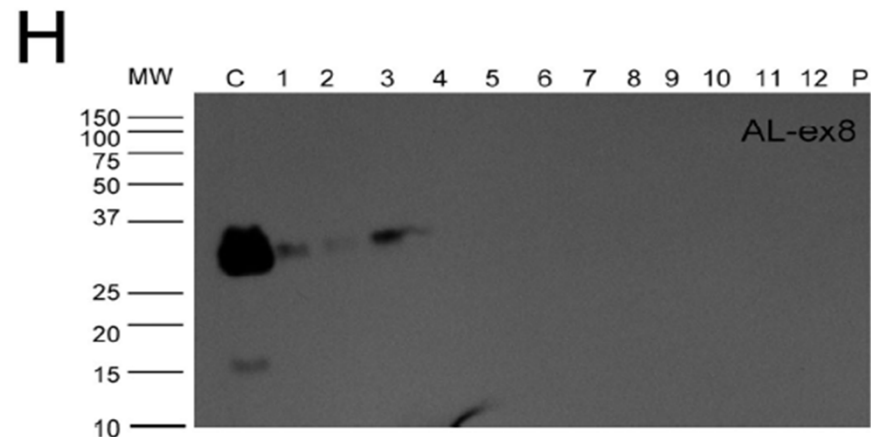
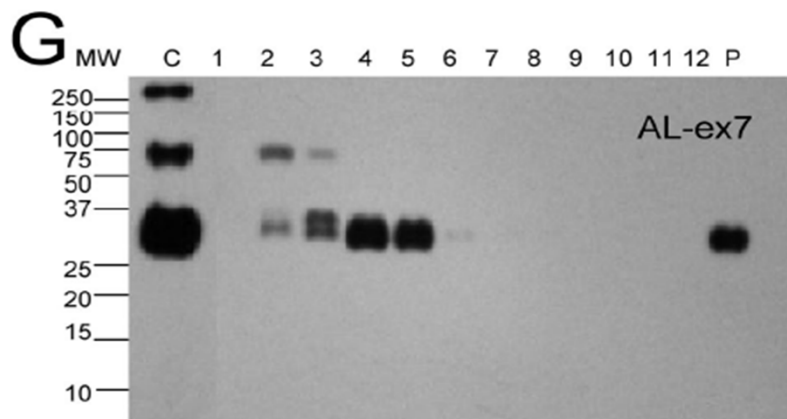
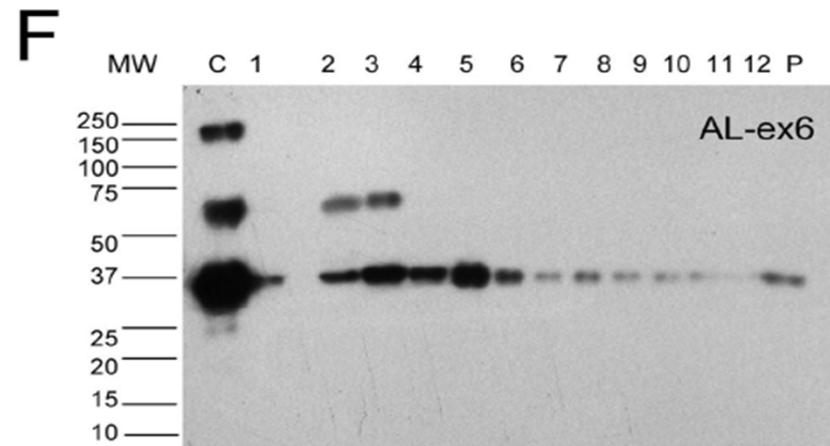
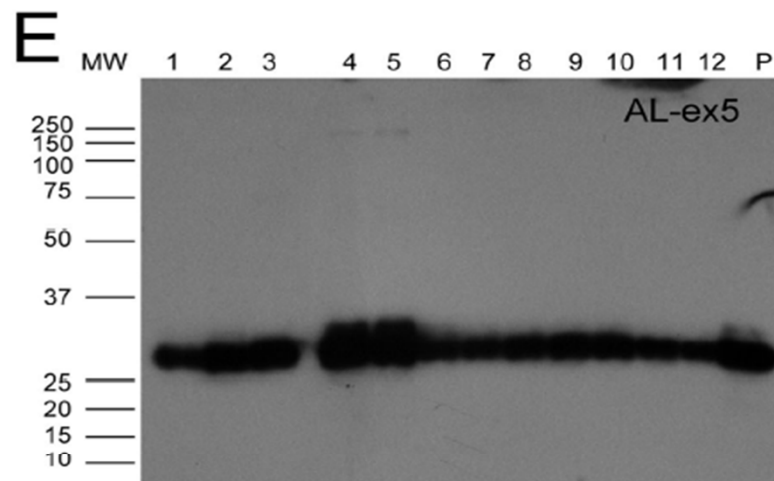
Differences in Immunoglobulin Light Chain Species Found in Urinary Exosomes in Light Chain Amyloidosis (AL)

June 2012 | Volume 7 | Issue 6 | e38061



Marina Ramirez-Alvarado^{1*}, Christopher J. Ward², Bing Q. Huang³, Xun Gong⁴, Marie C. Hogan², Benjamin J. Madden⁵, M. Cristine Charlesworth⁵, Nelson Leung^{2*}

V moči nemocných s aktivní formou AL amyloidózy lze identifikovat exosomy obsahující reaktivní, vysokomolekulární oligomery LC (dekamery), které nejsou u nemocných s MGUS, MM, ale ani u AL amyloidózy v remisi



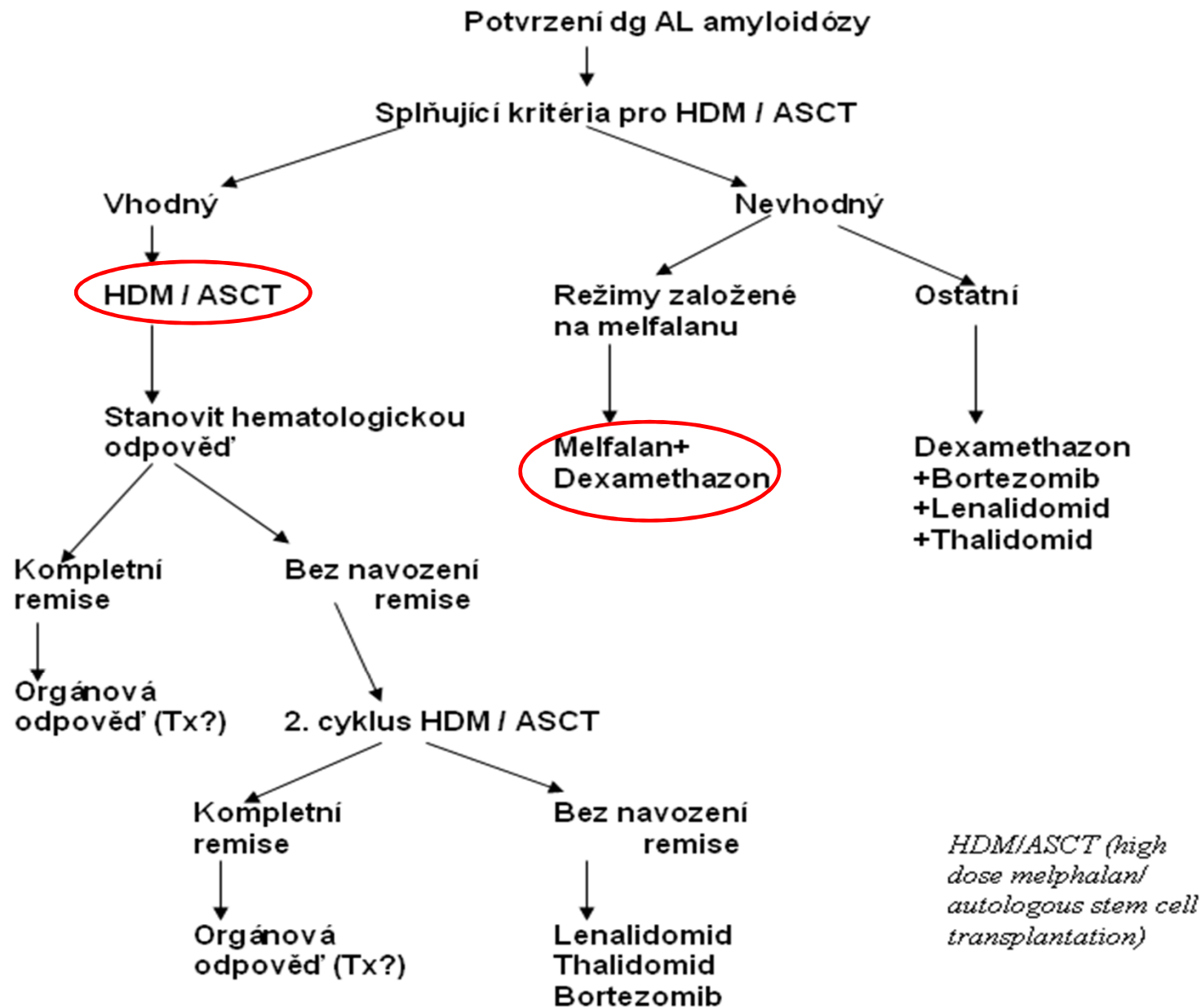
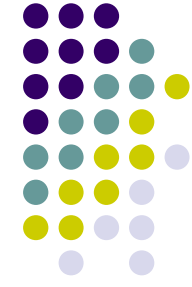
Definice orgánové remise u AL

(Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. *J Clin Oncol* 2011;29:1924-1933)



Orgán	Definice odpovědi
Srdce	Zmenšení tloušťky IVS o <u>2 mm</u> proti baseline hodnotě <i>či</i> zlepšení ejekční frakce LK o 20% oproti baseline hodnotě <i>či</i> zlepšení v NYHA klasifikaci o 2 třídy bez navýšení diuretik <i>či</i> stabilní tloušťka IVS a/nebo redukce ($\geq 30\%$ a ≥ 300 ng/l) v NT-proBNP u nemocných s GF ≥ 45 ml/min
Ledviny	50% pokles v proteinurii/den aniž by došlo ke snížení GF $\geq 25\%$ proti baseline hodnotě <i>či</i> k vzestupu S-kreatininu o ≥ 44 $\mu\text{mol/l}$
Játra	50% pokles v abnormálních koncentracích alkalické fosfatázy Zmenšení velikosti jater o <u>2 cm</u> prokázané radiograficky
Nervy	Zlepšení rychlosti vedení nervem při EMG

Algoritmus léčby AL



Terapie AL amyloidózy

(standardní režimy)



- HDD
- MP; M-Dex; Cy-Dex
 - Hematologická odpověď v 62% (CR 25%)
 - Orgánová odpověď v 35%
 - *Palladini et al. Amyloid 2010;17 (Suppl. 1):79-80.*
- Thalidomid; CTD
 - CTD má v porovnání s M-Dex podobnou hematol. i orgánovou odpověď
 - Toxicita terapie není větší než u M-Dex
 - Výhodou je malá toxicita na kmenové buňky (dá se použít i před ASCT)
 - *Gibbs et al. Amyloid 2010;17 (Suppl. 1):83.*

Terapie AL amyloidózy

(novější chemoterapeutické postupy)



- **Bortezomib**

- **BDex – 78% hematologická odpověď (42% CR)**
 - 53% orgánové remise (40% renální, 38% kardiální)
 - Medián přežití u nemocných s CR ještě nebyl dosažen; pro ty s PR je 34 měsíců
 - *Dimopoulos et al. Amyloid 2010;17 (Suppl.1):82.*
- **M-Dex + B**
 - Hematol. odpověď v 83% (CR v 45%)
 - *Zonder et al. Amyloid 2010;17 (Suppl.1):86-87.*

- **Lenalidomid**

- M-Dex + L – jako primoterapie u rizikových nemocných
- L + Dex či CLD (CFA, Len, Dex) – jako druhá linie léčby u nemocných neodpovídajících na úvodní terapii (ať již standardní či po HDM/ASCT)

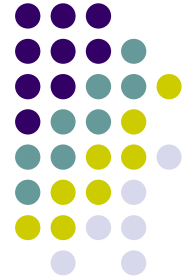
- **Pomalidomid**

- Podobný efekt jako thalidomid, menší toxicita a lepší snášenlivost

- **siRNAs (small interfering RNAs)**

- siRNAs cílené proti LC vpravené do amyloidových tumorů pomocí elektroporace
- Cílové buňky CD138+
- Zmenšení tumorů a výrazné snížení koncentrace FLCs
 - *Hovey et al. Amyloid 2010;17 (Suppl.1):53-54.*

Perspektivy v léčbě AL



- **CPHPC** – vazba na SAP; vymizení SAP z cirkulace; studie fáze II
- **Imunoterapie**
 - aktivní: vakcinace fragmenty LC nebo dendritických buněk
 - pasivní: amyloid-reaktivní protilátky (chimerické); studie fáze I/II
 - Anti-CD32B monoklonální protilátka; studie fáze I
- **Probíhající studie:**
 - CTD vs. M-HDD (1. rameno) a CTD vs. HDM / ASCT (2. rameno); UKATT
 - HDM / ASCT vs. M-HDD; Mayo, Pavia
 - HDM / ASCT u refrakterních nemocných s použitím amifostinu; Boston

UK guideline pro monitoraci sFLC u léčby AL amyloidózy

(Bird. Brit J Haematol. 2004)



- Měření sFLC provádíme **2 týdny po podání** chemoterapie
 - Pomáhá nám v rozhodování o pokračování v léčbě
- Přerušit léčbu můžeme, jestliže sFLC:
 - Se normalizuje
 - Poklesne na určité plató po dobu alespoň 1 měsíce
 - Poklesne o 50-70% a pokračování v další chemoterapii je komplikováno AE či její toxicitou
 - Neklesne ani po 3 cyklech léčby
 - Nutné změnit léčebnou strategii

Léčba dialýzou a Tx ledviny



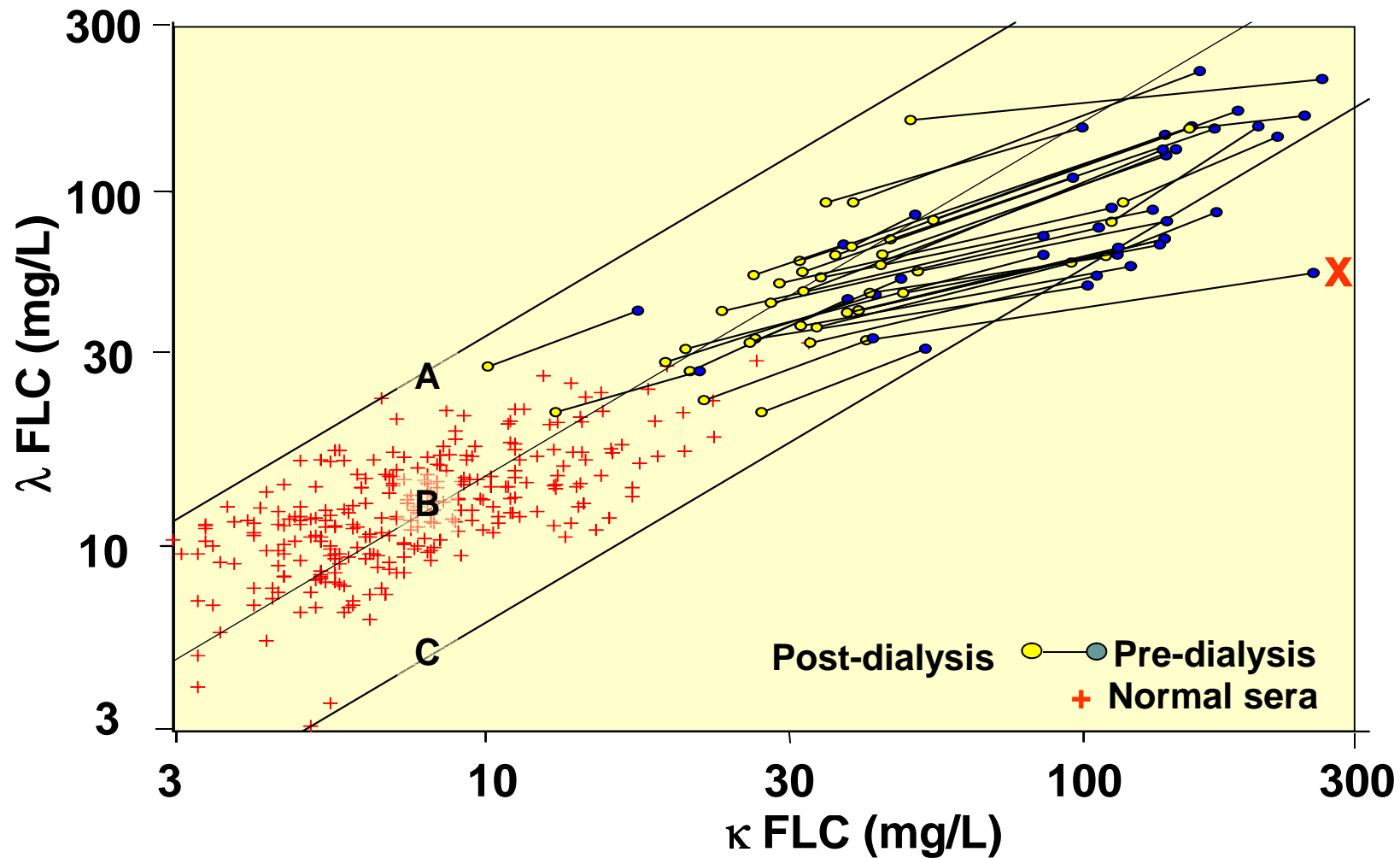
● Dialýza

- Medián přežívání **26 měsíců** od zařazení do PDL
- CAPD/APD lépe tolerována (není post-dialyzační hypotenze a problémy s AVF)
 - Limitací může být nedostatečná kontrola volémie
- Hlavní příčinou úmrtí je sepse a chronické srdeční selhání

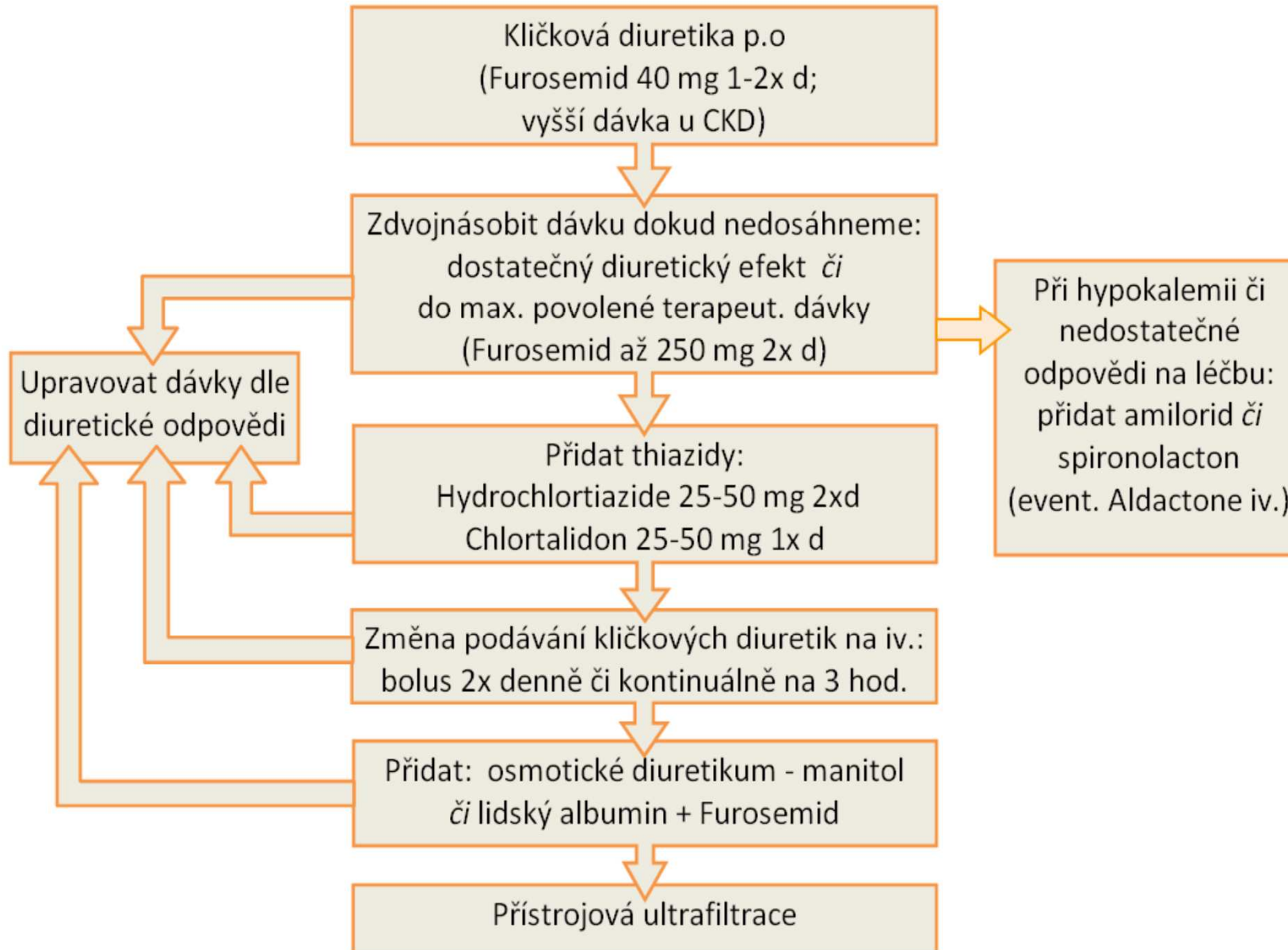
● Transplantace ledviny

- **Vždy až po navození kompletní hematologické remise**
- Medián přežívání štěpů 7,4 roku (i přes jen VGPR či PR)
 - *Wechalekar AD et al. Blood 2005;106:3497a.*
- Přežívání štěpů i jedinců po 3 letech od Tx shodné (79%)
 - Medián sledování byl 41 měsíců
 - 19 nemocných bylo rozděleno do skupiny:
 - 1 - HDM/ASCT následovaná Tx ledviny
 - 2 - Tx ledviny následovaná HDM/ASCT
 - 3 – Tx ledviny následující po kompletní hematologické remisi navozené ne-myeloablativní terapií
 - *Leung N et al. Amyloid 2010; 17(Suppl.1):168.*

Redukce FLCs u 40 nemocných na HD pomocí high-flux polysulfonové membrány



Symptomatická léčba otoků u NS při AL amyloidóze

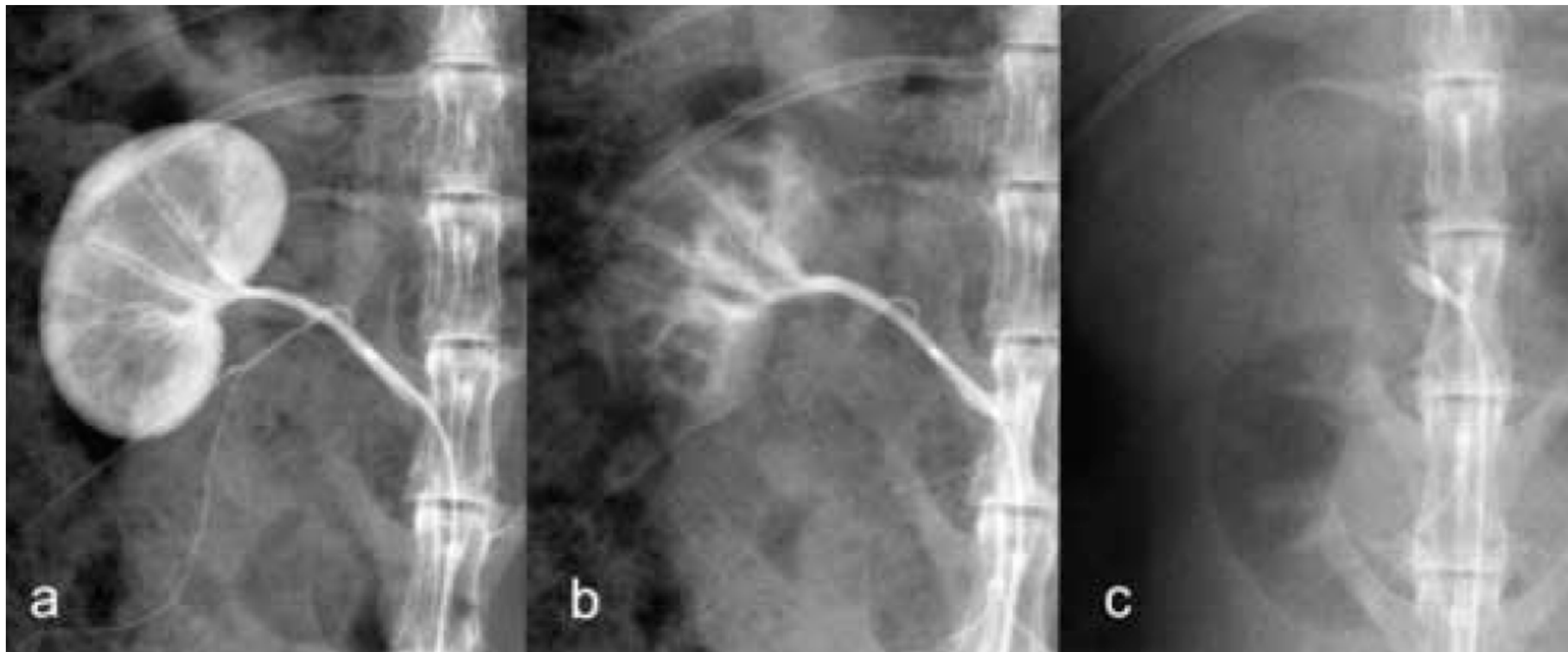
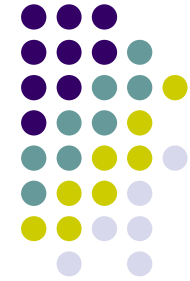


Terapeutická embolizace ledvin

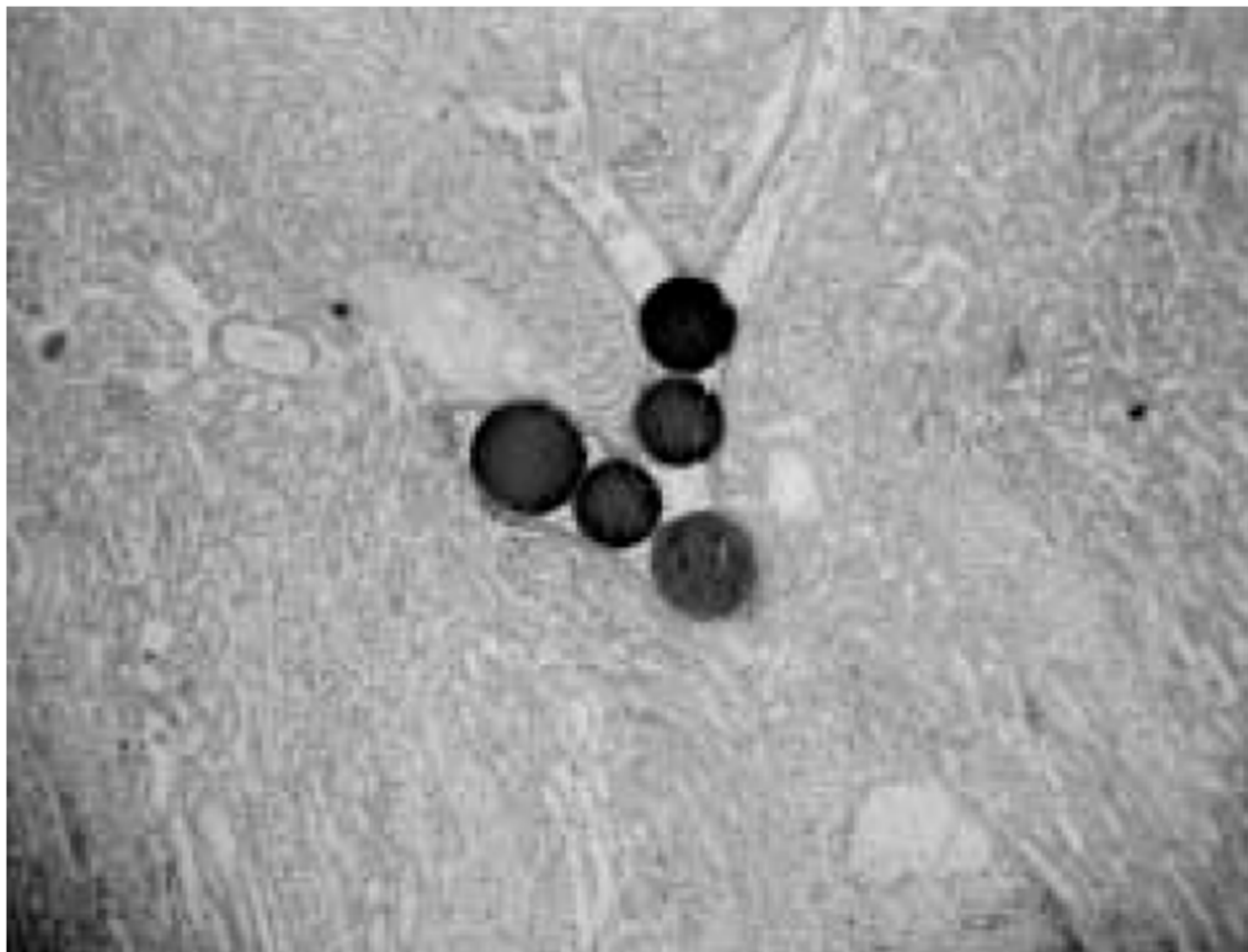


- **Léčba refrakterních renálních onemocnění**
- **Indikace:**
 - Nekontrolovatelná hypertenze (obzvláště u dialyzovaných nemocných či nemocných se svrůstělou ledvinou)
 - **Nefrotický syndrom nereagující na terapii**
 - Ureterální píštěle, terminální fáze hydronefrózy
 - Polycystické ledviny
 - Angiomyolipomy u tuberózní sklerózy

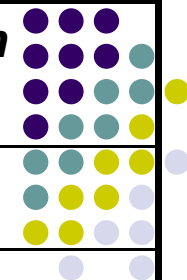
Embolizace P ledviny pomocí SAP-MS *(zvířecí model)*



Okluze interlobární arterie částčkami EM (*Embosphere-Microsphere*)



	Pohl.	Věk	Diagnóza	S- kreatinin před ($\mu\text{mol/l}$)	S-albumin před (g/l)
1	M	39	FSGS	350 (HD/UF)	20
2	M	41	AA amyloidóza	70	13
3	Ž	58	AA amyloidóza	110	13
4	M	30	FSGS	830 (HD)	16
5	M	33	AA amyloidóza	370 (HD/UF)	14
6	Ž	47	FSGS	80	10
7	Ž	64	AL amyloidóza	675 (HD)	<10
8	Ž	36	IgM GN	250	12
9	M	22	MCD/FSGS	100	13
10	M	58	AL amyloidóza	300	<10
11	M	59	MCD/FSGS	660 (HD)	19
12	M	74	AL amyloidóza	712 (HD)	<10



Průběh onemocnění u souboru pacientů po embolizaci



- 7/12 nemocných mělo embolizované **obě ledviny** (u 3 v jedné době)
- **Výskyt symptomů**
 - Bolest: 9/12
 - Febrilie: 3/12
 - Retroperitoneální hematom: 2/12
 - Infekce ledviny: 1/12
 - Singultus: 2/12
- **6/12 nemocných zemřelo** (3x AA amyloid, 2x AL amyloid a 1x IgM GN)
 - Sepse, hypotenze, KP selhání: 3/12 (3.den; 6. a 8.týden)
 - Náhlá smrt: 2/12 (1.5 a 1 rok po výkonu)
 - Hepatální selhání: 1/12 (3 týdny po výkonu)

Závěr



- Renální postižení u AL je časté a závislé na hladinách a typu pp (resp. sFLC)
- Prognóza nemocných i přes terapii není příliš příznivá
- Limitací léčby je často těžký nefrotický syndrom (špatná tolerance KS s retencí tekutin) a zhoršená renální funkce
- K diagnostice i monitoraci je nutné využívat novější diagnostické testy (FLC)

Děkuji za pozornost

