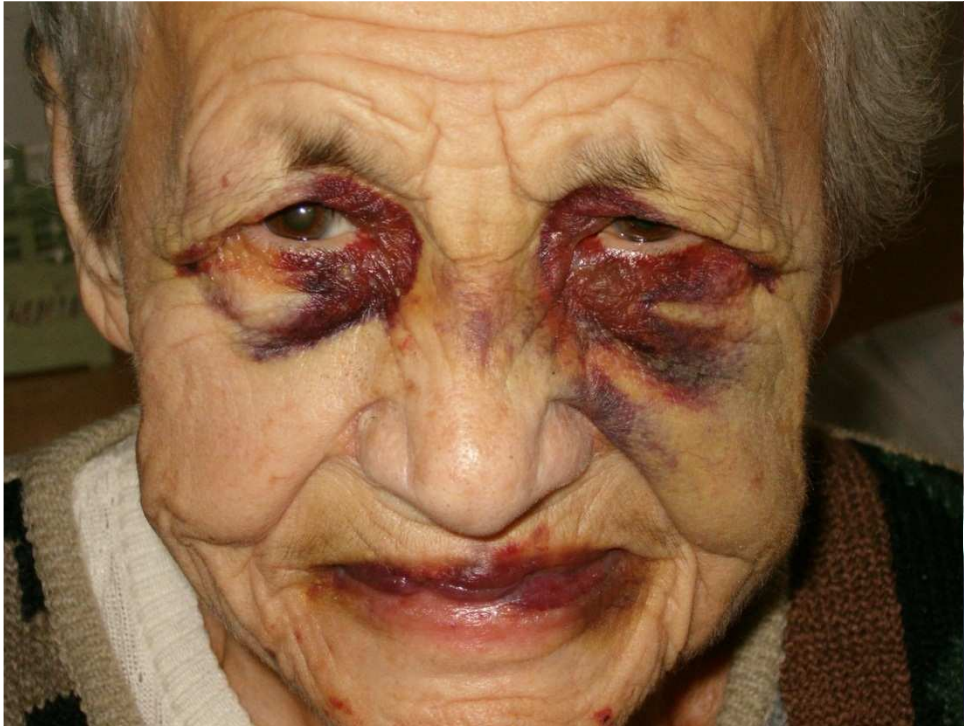


Nové přístupy v diagnostice a léčbě AL-amyloidózy

Zdeněk Adam, Luděk Pour,
interní hematologická a onkologická
klinika LF MU a FN Brno



Na jazyku můžeme u AL-amyloidózy někdy vidět krvácivé projevy, častěji dochází ke zbytnění jazyka na základě depozit amyloidu ve tkáni jazyka.

Otisky zubů na krajích jazyka jsou typickou známkou makroglosie. V diferenciální diagnostice makroglosie s otisky zubů připadá v úvahu akromegalie nebo AL-amyloidóza. Jiné typy amyloidózy nezpůsobují makroglosii.



Symetrické otoky dolních končetin jsou typickým projevem nefrotického syndromu, jehož dominantním příznakem je výrazná proteinurie, hypoproteinemie, hypoalbuminémie a symetrické otoky DK. Tato porucha vzniká porušením glomerulární membrány Nefrotický syndrom nejasného původu je tedy jasnou indikací k biopsii ledvin



Definice amyloidu

Amyloid vzniká z amyloidotvorných bílkovin s pomocí makrofágů, má typickou lineární strukturu zřetelnou v elektronovém mikroskopu a typickou vlastnost – barví se Konžskou červení.

Nejčastější typy amyloidu:

1 AL typ

2 AA (amylopeptid A)

Další raritní (z transthyretinu, patol fibrinogenu, lysozymu a četné další).

Problémy s diagnostikou AL-amyloidu.

Prokázat amyloid pomocí konžské červeně umí snad všechny patologie, jen je musí klinik je upozornit na možnost amyloidu.

Určit, o jaký typ amyloidu se jedná, to je ale mnohem složitější a v ČR chybí referenční laboratoř pro rozpoznávání typu amyloidu.

Problémy s diagnostikou AL-amyloidu.

Imunohistochemický průkaz lehkých řetězců lambda, nebo kappa bývá často falešně negativní

Proč?

Protilátky volným řetězcům kappa či lambda jsou proti konstantní části.

Při tvorbě amyloidu jsou volné lehké řetězce přepracovávány. Deponovány jsou někdy jen variabilní části lehkých řetězců a s nimi protilátky nereagují.

Problémy s diagnostikou AL-amyloidu.

Jak tedy rozpoznat AL-amyloid?

- 1) Použít více typů protilátek proti volným lehkým řetězcům a s některou to vyjde. Tento postup používal Prof. Elleder u Ústavu hereditárních chorob v Praze.

Problémy s diagnostikou AL-amyloidu.

Jak tedy rozpoznat AL amyloid?

Logickou úvahou. Máme amyloid, a když biochemické vyšetření prokáže FLC, volné lehké řetězce v séru či v moči, tak uzavřeme, že se jedná o AL-amyloidu = postup v ČR.

Má tento postup chybu?

Angličtí autoři ji stanovili na 8-14%, vyšetřovali přítomnost dalších amyloidotvorných mutovaných bílkovin (fibrinogen, transthyretin a další) a našli souběh benigní neamyloidotvorné gamapatie a hereditární morfy amyloidózy.

Problémy s diagnostikou AL-amyloidu

A kam jde vývoj ve světě?

Rozpoznání bílkoviny, z nichž byl amyloid vytvořen pomocí **hmotnostní spektrometrie**.

Budeme mít tuto metodu i v ČR?

Pan prof. Hájek se o to snaží a přeji si, aby se mu tento záměr vydařil.

Formální klasifikace AL-amyloidózy

Pořád jde o klonální plazmocelulární proliferace a formální lidmi vytvořená kritéria (*která nemají neměnnost přírodních zákonů*) rozlišují

Systemová primární AL-amyloidóza

Systemové postižení ale v kostní dřeni nejsou splněna kritéria myelomu

Systemové AL amyloidózy při myelomu neboli mnohočetný myelom s projevy AL-amyloidózy (v kostní dřeni jsou splněna kritéria myelomu a příznakem myelomu v rámci CRAB je amyloid.

Ložisková AL-amyloidóza.

Formální klasifikace

To, zda máme před sebou pacienta s mnohočetným myelomem a amyloidózou nebo s primární systémovou amyloidózou záleží na

- Formě vyšetření kostní dřeně trepanka s histologií prokazující klonalitu plazmocytů versus cytologie hodnotící jen % plazmocytů často nařaděných periferní krvi

Dopad do terapie: volba léků.

Léčba

Cíle léčby

- Dosažení vymizení amyloidotvorných lehkých řetězců
- Čili dosažení hematologické CR.

Dosažení PR je nedostatečné

Proč?

Při dosažení CR reparační síly organismus postupně odstraní amyloid alepší funkci amyloidem poškozených orgánů

Léčba

Léčba myelomu se hodnotí dle biochemických a cytologických hodnot jako CR, PR, MR či NR,

Léčba amyloidózy definuje kritéria

- a) hematologické léčebné odpovědi**
- b) orgánové léčebné odpovědi**

Cílem léčby je dosažení orgánové léčebné odpovědi a jejím předpokladem je hematologická CR

Novinky v léčbě

Čím se liší léčba pacienta s myelomem a pacienta s AL-amyloidózou?

Pacient s myelomem má obvykle nemocí poškozené jen kosti, pacient s AL-amyloidózou má mnohočetná orgánová poškození, proto hůře toleruje léčbu neboli léčba má více komplikací.

Klasická léčba: alkylační cytostatikum dexametazon.
problémy této léčby: děsná retence tekutin u pacientů s nefrotickým syndromem, může vyústit až v plicní edém.

High dose chemoterapie s autologní transplantací krvetvorné tkáně – jen pro vyvolené pacienty s akceptovatelným poškozením orgánů, hlavně srdce.

Zcela nový směr léčby – (s novým srdcem od dobrovolného dárce se lepší snáší léčba myelomu!)

- U mladých pacientů s těžce poškozeným srdcem depozity AL-amyloidu prování **Interní kardiologická klinika Pekařská (prof. Špinarová)** a transplantační centrum napřed transplantaci srdce a pak předávají pacienta k léčbě amyloidózy například high dose chemoterapií.
- T.č. dva pacienti již tři roky po transplantaci srdce, třetí paní se chystá.

Nové léky v léčbě AL-amyloidózy

V klinických studiích testován thalidomid, lenalidomid a bortezomib.

Nejslibnějším je zřejmě bortezomib.

Jedna z teorií to vysvětluje tím, že inhibuje proteazom, v němž se mimo jiné lyzují volné lehké řetězce, aby se jimi buňka neintoxikovala.

Výsledky klinických studií

Fáze 1 a 2 klinických studií prokázaly vysoký počet hematologických CR (30-50%) a následně i orgánových léčebných odpovědí kombinací bortezomibu, alkylačními cytostatika a dexametazonu.

Počet CR při kombinaci ve skupinách pacientů léčených BDD nebo CVD je postatně vyšší než v historických studiích

Stačí to pro registrační řízení?

Cesta bortezomibu k pacientovi s AL-amyloidózou

V současnosti jsou v běhu prospektivní randomizované srovnávací klinické studie, které mají prokázat přínos bortezomibu přidanému k alkylačními cytostatiku a dexametazonu.

V případě pozitivního výsledku lze očekávat registraci a jednání o úhradě.

Do té doby mají naši pacienti se systémovou AL-amyloidózou velkou smůlu – k bortezomibu se nedostanou.

Vlastní zkušenosti

Část našich pacientů splnila kritérium mnohočetného myelomu s AL-amyloidózou a ti byli léčeni Bortezomibem. Celkem jsme léčili 8 pacientů tímto režimem, u 6 dosáhli CR a později zlepšení nefrotického syndromu.

Lenalidomid

Lenalidomid byl používán také v četných studiích u AL-amyloidózy.

Jeho použití má jeden problém. Je pravda, že lenalidomid se vylučuje ledvinami, sám o sobě není nefrotoxický.

Neplatí to však pro ledviny s depozity amyloidu v ledvině (nefrotický syndrom), u těchto případů bylo popsáno klinicky významné vzestoupení hodnot kreatininu. Přesný molekulární mechanismus nebyl popsán.

Vlastní zkušenosti s lenalidomidem

- Podáváme je muži narozenému 1953.
- První léčbě transplantace srdce.
- Následně high dose chemoterapie s autologní transplantací PBSC a 100 mg/m² melfalanu
- Při relapsu BDD režim, při neúspěchu RCP režim při kterém klesá hodnota FLC.
- Dávka Revlimidu 25 mg.

Závěr

- 1) Rozpoznání typu amyloidu – zde jsme pacientům dlužni vytvořit referenční centrum. Oporou byl prof. Elleder, ale již není mezi námi.
- 2) Nové léky, hlavně bortezomib jsou značným přínosem, proto se musíme vždy snažit u pacientů s AL-amyloidózou splnit kritéria myelomu pomocí všech dostupných vyšetření.
- 3) Napřed transplantace srdce a pak teprve léčba AL-amyloidózy (*jen je třeba rychle sehnat dobrovolného dárce srdce*).

A wide river flows through a landscape at sunset. The sun is low on the horizon, casting a warm, golden glow across the sky and reflecting on the water's surface. The trees along the banks are silhouetted against the bright sky. The foreground shows some dark, leafy vegetation and a small log on the bank.

Děkuji za pozornost