

## 21 JINÉ FORMY SYSTÉMOVÉ AMYLOIDÓZY

### 21.1 Dialyzační amyloidóza (A $\beta_2$ M)

Patognomickým podkladem dialyzační amyloidózy je depozice amyloidových fibril tvořených  $\beta_2$ -mikroglobulinem ( $\beta_2$ m) (Westermarck, 2007).  $\beta_2$ m je za fyziologických podmínek monomerní protein, který je součástí HLA komplexu I. třídy. Je filtrován glomeruly a v oblasti proximálního tubulu reabsorbován. V případě renálního postižení a zejména pak u nemocných s minimální glomerulární filtrací se zbytkovou diurézou léčených dialýzou dochází k výraznému zvýšení jeho hladiny (Heegaard, 2009). Dochází k polymerizaci molekul  $\beta_2$ m a současně k jejich další chemické modifikaci (Ryšavá, 2013). Po 12 letech dialyzační léčby bývá dialyzační amyloidózou postiženo přibližně 50 % nemocných (Koch, 1992). Celulózové membrány s nízkou filtrací středních molekul (low-flux) jsou spojeny s mnohem vyšším rizikem rozvoje A $\beta_2$ M nežli moderní biokompatibilní membrány s vyšší propustností (high-flux). U nemocných s peritoneální dialýzou je vzhledem k nižší produkci  $\beta_2$ m a současně jeho dobré eliminaci riziko vzniku dialyzační amyloidózy nižší (Ryšavá, 2013). Klinický obraz zahrnuje nejčastěji syndrom karpálního tunelu, artropatii se subchondrálními cystami, periartritidu či příznaky polyneuropatie (Heegaard, 2009; Koch, 1992). Léčebná opatření zahrnují použití high-fluxových dialyzačních membrán, léčbu lokálních lézí (dekompresie n. medianus při syndromu karpálního tunelu), ovšem nejúčinnější léčebnou modalitou je transplantace ledviny (Ryšavá, 2013). Je nutno dodat, že se zavedením moderních dialyzačních postupů incidence A $\beta_2$ M výrazně poklesla.

### 21.2 Vzácné hereditární amyloidózy

Mutace v genech kódující molekuly gelsolinu (AGel), fibrinogenu (AFib), lysozymu (ALys) a apolipoproteinu A-I, A-II (AApoA I, AApo A II) jsou zodpovědné za strukturální změny proteinových produktů vedoucích k amyloidogenezi (Westermarck, 2007). U většiny těchto amyloidóz dochází k postižení ledvin, kardiomyopatie bývá přítomna u AApoA I, AApo A II a AGel. Onemocnění vykazují endemický charakter (USA, Evropa), avšak sporadický výskyt podložený nově vzniklou mutací se může objevit kdekoliv na světě. Kauzální léčbu pro AApoA a AFib představuje transplantace jater.

### LITERATURA

- Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*, 2013; Feb 20, 8: 31.
- Benson MD. Amyloidosis. In: Scriver CR, et al., 7th ed. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York 1995, McGraw Hill, 4159-91.
- Benson MD. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve* 2013; 47: 157-62.
- Bird J. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004; 125: 107-37.
- Buadi F. Localized amyloidosis. In: Gertz MA, Rajkumar SV. *Amyloidosis: diagnosis and treatment*, 1st ed., Springer Science, New York 2010, 95-106.
- Dominguez W, Weinberg P, Claros P, et al. Primary localized nasopharyngeal amyloidosis. A case report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 36: 61-67.
- Esplin BL, Gertz MA. Current trends in diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cardiol* 2013; 38: 53-96.
- Fikrle M, Paleček T, Kuchyňka P, et al. Cardiac amyloidosis: A comprehensive review. *Cor et Vasa* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2012.11.018>.
- Gupta P, Hanamshetti S, Kulkarni, JN. Primary amyloidosis with high grade transitional cell carcinoma of bladder. [Doi:10.4103/0973-1482.98994](https://doi.org/10.4103/0973-1482.98994).
- Hamidi AK. Organ-specific (localized) synthesis of Ig light chain amyloid. *J Immunol* 1999; 162: 556-60.
- Heegaard NHH.  $\beta_2$ -microglobulin: from physiology to amyloidosis. *Amyloid* 2009; 16: 151-73.
- Chiang D, Lee M, Germaine P, et al. Amyloidosis of the breast with multicentric DCIS and pleomorphic invasive lobular carcinoma in a patient with underlying extranodal Castleman's disease. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/190856>.
- Kalra S. External-beam radiation therapy in the treatment of diffuse tracheobronchial amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 853-56.
- Kapoor P, Thenappan T, Singh E, et al. Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management. *Am J Med* 2011; 124: 1006-15.
- Koch KM. Dialysis related amyloidosis. *Kidney Int* 1992; 41: 1461-84.
- Kurrus JA, Hayes JK, Hoidal JR. Radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis. *Chest* 1998; 114: 1489-92.
- Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 271-99.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32: 45-59.
- Lachman HJ. Secondary, AA amyloidosis. In: Gertz MA, Rajkumar SV. *Amyloidosis: diagnosis and treatment*. 1st ed., Springer Science, New York 2010, 179-89.
- Ma L. Primary localized laryngeal amyloidosis: report of 3 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 215-18.
- Motta G, et al. CO (2)-laser treatment of laryngeal amyloidosis. *J Laryngol Otol* 2003; 117: 647-50.
- Munichor M, et al. Localized amyloidosis in nasopharyngeal carcinoma diagnosed by fine needle aspiration and electron microscopy. A case report. *Acta cytol* 2000; 44: 637-38.

23. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, et al. Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1395-401.
24. Neuner GA, Badros AA, Meyer TK, et al. Complete resolution of laryngeal amyloidosis with radiation treatment. *Head Neck* 2012; 34: 748-52.
25. Obici L, Merlini G. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and nature treatment. *Swiss Med Wkly* 2012; 142:w13580.
26. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002; 41: 254-59.
27. Paccalin M. Localized amyloidosis: a surfy of 35 French cases. *Amyloid* 2005; 12: 239-45.
28. Quarta CC, Kruger JL, Falk RH. Cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012; 126: 178-82.
29. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012; 126: 1286-300.
30. Ryšavá R. Systémové amyloidózy a jejich léčba. 1. vyd., Maxdorf Jessenius/Sv 61, Praha 2013, s. 124.
31. Shinkai K, McCalmont TH, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation. *Clin Exp Dermatol* 2007; 33: 1-9.
32. Tan SY, Pepys MB, Hawkins PN. Treatment of amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 267-85.
33. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid* 2007; 14: 179-83.
34. Wixner J, Karling P, Rydh A, et al. Gastric emptying in hereditary transthyretin amyloidosis: the impact of autonomic neuropathy. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 1111-e568.
35. Zeldenrust SR. ATTR: diagnosis, prognosis, and treatment. In: Gertz MA, Rajkumar SV. *Amyloidosis*. 1st. edit., Springer Science-Business Media, LLC 2010, p. 191-204.

## 22 ÚLOHA ČESKÉ MYELOMOVÉ SKUPINY (CMG) V KOORDINACI DIAGNOSTIKY A LÉČBY SYSTÉMOVÉ AL AMYLOIDÓZY V ČR

Amyloidózy patří mezi monoklonální gamapatie. V léčbě se používají léčebné postupy a léky podobné pro léčbu mnohočetného myelomu. Až na výjimky jsou tyto nemocní léčeni na specializovaných hematologických pracovištích České republiky. V roce 2013 zahájila CMG edukační a informační program s cílem zlepšit diagnostiku amyloidóz v ČR. Cílem je rovněž zajištění moderní dostupné léčby pro nemocné s AL amyloidózou v ČR. K otevření jednání se zdravotními pojišťovnami budou užitečným dokumentem právě tato doporučení. Komplexní program doplňuje vytvoření národní databáze a zapojení České republiky do mezinárodního klinického výzkumu, jehož akcelerace je nezbytná pro zodpovězení řady důležitých otázek v léčebné strategii. Věříme, že cílů komplexního programu bude dosaženo podobně, jako se nám to podařilo v případě mnohočetného myelomu.

Přehled center léčících amyloidózy

- Fakultní nemocnice Brno – Interní hematologická a onkologická klinika
- Fakultní nemocnice Hradec Králové – IV. interní hematologická klinika
- Fakultní nemocnice Olomouc – III. interní klinika – NRE, Centrum pro diagnostiku a léčbu monoklonálních gamapatií

- Fakultní nemocnice Ostrava – Centrum pro diagnostiku a léčbu amyloidóz, Klinika hematologické onkologie
- Fakultní nemocnice Královské Vinohrady – Interní hematologická klinika
- Všeobecná fakultní nemocnice v Praze – I. interní klinika – klinika hematologie
- Všeobecná fakultní nemocnice v Praze – Klinika nefrologie

### Centrum vyšetřující hereditární amyloidózu

- Fakultní nemocnice Ostrava – Klinika hematologické onkologie/Spadia Lab a.s.
- VFN v Praze a 1. LF UK – Ústav dědičných metabolických poruch

### Aktivní studie pro pacienty s AL amyloidózou

- **Millenium C16011** – aktivní v ČR od 11/2013  
Klinická studie pro pacienty s relapsem AL amyloidózy s prvním perorálním inhibítorem proteasomu MLN 9708.

- **EMN03 - AC-004-EU** – aktivní v ČR od 11/2013

První akademická studie pro neléčené pacienty s AL amyloidózou v ČR. Srovnává v randomizované klinické studii fáze III léčebný režim melfalan - dexametazonem s bortezomibem (Velcade) nebo bez bortezomibu.