

# DIAGNOSTIKA A LÉČBA SYSTÉMOVÉ AL AMYLOIDÓZY

## A. DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU AL AMYLOIDÓZY

- Systémová AL amyloidóza (ALA) je vzácné hematologické onemocnění patřící mezi monoklonální gamapatie.
- Optimální péče o nemocné s ALA je založena na časně diagnóze s vyhodnocením závažnosti orgánového postižení, účinné terapii zaměřené zejména na snížení produkce amyloidogenních lehkých řetězců a léčbě podpůrně.
- V 12–20 % je asociována s jinou formou monoklonální gamapatie či B-lymfoproliferativního onemocnění.
- Amyloidóza musí být vždy histologicky verifikována spolu s potvrzením AL typu amyloidu.
- Podkladem onemocnění je depozice amyloidu v orgánech a tkáních, což vede k jejich funkčnímu postižení, eventuálně selhání. Pečlivé posouzení orgánového postižení je základním pilířem diagnostiky a stratifikace nemocných.
- Detekce a kvantifikace monoklonálního imunoglobulinu a zejména hladin volných lehkých řetězců patří mezi stěžejní aspekty diagnostiky a sledování nemocných se systémovou ALA.

## B. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU AL AMYLOIDÓZY

- Principem léčby je eliminace patologického klonu se zastavením produkce amyloidogenních lehkých

řetězců, redukcí jejich sérových hladin s cílem dosažení alespoň velmi dobré parciální hematologické remise (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).

- Dosažení hematologické léčebné odpovědi je podmínkou pro zlepšení funkce postižených orgánů a dosažení tzv. orgánové léčebné odpovědi (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).
- Léčba je volena individuálně s využitím „*risk-adapted*“ strategie (úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C).
- Pouze část nemocných s AL amyloidózou splňující výběrová kritéria je možné bezpečně léčit vysokodávkovanou terapií s podporou autologního štěpu, tito nemocní s nízkou mírou orgánového postižení z této terapie profitují (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).
- Léčba kombinací melfalanu a dexamethasonu je možnou variantou pro nemocné, kteří nejsou vhodnými kandidáty vysokodávkované terapie (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).
- Kombinovaná schémata s bortezomibem jsou vhodnými léčebnými režimy pro všechny nově diagnostikované nemocné bez ohledu na to, zda jsou či nejsou vhodnými kandidáty vysokodávkované terapie (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).
- Kombinovaná schémata s bortezomibem jsou vhodnými léčebnými režimy pro relabující nemocné (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).

**Tab. 1** Úrovně důkazu a stupně doporučení používané ve směrnicích (*guidelines*) a principech medicíny založené na důkazech (*evidence based medicine*)

Úroveň důkazu a její definice	
Ia	Důkaz je získán z metaanalýzy randomizovaných studií.
Ib	Důkaz je získán z výsledku alespoň jedné randomizované studie.
IIa	Důkaz je získán alespoň z jedné dobře formulované, ale nerandomizované klinické studie, včetně studií II. fáze a takzvaných <i>case control study</i> .
IIb	Důkaz je získán alespoň z jedné dobře formulované experimentální studie, ale i studií založených na pouhém pozorování.
III	Důkaz je získán z dobře formulované neexperimentální popisné studie. Do této kategorie jsou zahrnuty také důkazy získané z metaanalýzy a z jednotlivých randomizovaných studií, které však byly zveřejněny pouze formou abstraktu a nikoliv jako publikace <i>in extenso</i> .
IV	Důkazy založené na mínění skupiny expertů a/nebo na klinické zkušenosti respektovaných autorit.
Stupně doporučení a jejich definice	
A	Doporučení je založené alespoň na jedné randomizované klinické studii, tedy založené na důkazu typu Ia nebo Ib.
B	Doporučení je založené na dobře vedené studii, která však nemá charakter randomizované studie zkoumající předmět doporučení. Doporučení je tedy založené na důkazu typu IIa, IIb, III.
C	Doporučení je založené na mínění kolektivu expertů, tedy na základně důkazu typu IV.

## AL AMYLOIDÓZA

- Schémata s imunomodulačními látkami jsou indikována u relabujících/refrakterních nemocných (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).
- Multioborová spolupráce při péči o nemocné s AL amyloidózou je naprosto nezbytná.

## 1 METODICKÉ POSTUPY TVORBY DOPORUČENÍ

Předložené doporučení bylo vypracováno na základě medicíny založené na důkazech s cílem popsat všechny důležité oblasti diagnostiky a léčby AL amyloidózy. Úrovně důkazů a stupně doporučení standardně používané v doporučeních jsou uvedeny v tabulce 1.

### 1.1 Úvod k amyloidózám

Amyloidózy představují heterogenní skupinu onemocnění charakterizovanou přítomností depozit amyloidu, amorfního bílkovinného materiálu uloženého extracelulárně v tkáních. Každý typ amyloidu má svůj specifický fibrilární prekurzorový protein, od něhož se odvíjí i jeho název, např. u familiární transthyretinové amyloidózy jde o molekuly mutovaného transthyretinu (ATTR), u AL amyloidózy jde o strukturálně aberantní molekuly lehkého řetězce imunoglobulinu (AL) [Kyle, 1995a; Dispenzieri, 2012]. Podle příčiny produkce amyloidogenního prekurzoru se rozlišují formy získané a hereditární, jež jsou spojeny s mutací genu zodpovědného za syntézu daného prekurzoru. Amyloidóza se vyskytuje ve formě lokalizované s pouze ložiskovou depozicí amyloidu, mnohem častější je ale forma systémová vyznačující se postižením více orgánů a tkání. V současnosti zahrnuje členění založené na

typu amyloidových prekurzorů 36 typů, v případě ATTR amyloidózy dalších > 100 variant [Sipe, 2016; Ryšavá, 2013]. Pro potřeby běžné lékařské praxe postačuje jednoduché, klinicky orientované, dělení (tab. 2) [Kyle, 1995a; Falk, 1997; Hassan, 2005].

Z hlediska výskytu je nejčastější systémová AL amyloidóza (70 %), méně častá je její ložisková forma (19 %), zatímco ostatní typy amyloidóz se vyskytují mnohem vzácněji, např. senilní a familiární ve 4 % a AA amyloidóza jen ve 3 % [Kyle, 1992, 1995a]. Historické názvosloví rozpoznávající pouze amyloidózu primární (AL typ) a amyloidózu sekundární (AA typ) se v současnosti již prakticky nepoužívá. Vzhledem k občasnému výskytu a zejména nízké informovanosti lékařů uniká i v současnosti amyloidóza časnému rozpoznání a většinou jsou podchyceny až pokročilé fáze nemoci se závažným, často i nevratným poškozením životně důležitých orgánů. Amyloidóza se vyznačuje sklonem k trvalé progresi a nepříznivé prognóze, neboť všechny typy amyloidózy jsou doposud léčebně jen omezeně ovlivnitelné [Gertz, 2009; Ryšavá, 2013].

## 2 CHARAKTERISTIKA, VÝSKYT A EPIDEMIOLOGIE SYSTÉMOVÉ AL AMYLOIDÓZY

### 2.1 Charakteristika

Systémová AL amyloidóza (ALA) je onemocněním vyznačující se pozvolnou monoklonální proliferací plazmocytů v kostní dřeni (plazmocelulární dyskrázie) provázenou lineární tkáňovou depozicí bílkovinného nerozpustného fibrilárního materiálu, tj. amyloidu,

Tab. 2 Zjednodušená klasifikace nejčastějších typů amyloidóz [Kyle, 1995a; Sipe, 2016]

Klasifikace	Typ amyloidu	Prekurzorový protein
<b>Systémová AL amyloidóza</b> (primární amyloidóza) ložisková AL amyloidóza	AL AL	lehké řetězce imunoglobulinu $\lambda$ nebo $\kappa$
<b>AA amyloidóza</b> (sekundární, reaktivní amyloidóza)	AA	sérový amyloid A
<b>Senilní systémová amyloidóza</b> (wild-type TTR amyloidóza)	ATTR	nativní transthyretin
<b>Familiární amyloidóza z depozice transthyretinu</b>	ATTR	mutovaný transthyretin
<b>Další familiární typy amyloidózy</b> AApoA-I AGel AFib ALys	Apo A-I AGel AFib ALys	apolipoprotein A-I gelsolin fibrinogen $\alpha$ lysozym
<b>Hemodialyzační amyloidóza</b>	A- $\beta_2$ M	nativní $\beta_2$ -mikroglobulin

jehož prekurzorem jsou lehké řetězce (LŘ) monoklonálního imunoglobulinu (MIg)  $\lambda$  (3krát častěji než  $\kappa$ ), nebo jejich fragmenty, jenž jsou prokazatelné v séru a/ nebo v moči. Název AL amyloidóza odpovídá charakteru prekurzorového proteinu, tj. A – amyloid, L – lehké řetězce MIg [Bird, 2004; Ščudla, 2009; Gertz, 2009]. Progresivní extracelulární akumulace AL amyloidu v cévní a parenchymové složce životně důležitých orgánů vede k tkáňové dezorganizaci s úbytkem normálních elementů a k progresivní poruše funkce zejména srdce, ledvin, jater, zažívacího traktu, periferního i autonomního nervového systému aj., avšak s výjimkou CNS. Depozita AL amyloidu vyvolávají pouze malou, případně žádnou místní tkáňovou reakci, takže neexistuje přímá souvislost mezi tíží amyloidových depozit a závažností orgánové dysfunkce. Za narušení, případně selhání funkce orgánů, v případě závažného postižení srdce i smrt, je odpovědná i vysoká tkáňová toxicita amyloidogenních lehkých řetězců [Rajkumar, 2007]. **Optimální péče o nemocné s ALA je založena na časně diagnóze s vyhodnocením závažnosti orgánového postižení, účinné terapii zaměřené zejména na snížení produkce amyloidogenních LŘ a léčbě podpurné.** Díky prohloubení znalostí charakteristiky ALA dochází v posledních letech i ke zlepšení léčebných výsledků vyznačujících se zlepšením funkce postižených orgánů a prodloužením délky i kvality života nemocných s touto závažnou, život ohrožující, chorobou.

## 2.2 Výskyt a epidemiologie

AL amyloidóza je nejčastějším typem systémové amyloidózy. Její incidence je v USA odhadována na 5,1–12,8 nemocných na 1 milion obyvatel/rok [Kyle, 1992], v Evropě na 0,8–1,0/100 000 obyvatel/rok [Merlini, 2007]. Systémová ALA postihuje především jedince vyššího věku, v 66 % jde o nemocné mezi 50–70 lety, 17 % je mladších než 50 let a pouze 4 % je mladších 40 let, přičemž poněkud častěji jsou postiženi muži [Kyle, 1995b; Bird, 2004].

U systémové ALA se setkáváme s přibližně následujícím zastoupením jednotlivých imunochemických typů MIg: IgG 35 %, IgA 10 %, IgM 5 %, IgD 1 %, ve zbývajících případech jde o přítomnost LŘ  $\lambda$  nebo  $\kappa$ . **Ve 12–20 % provází systémová ALA mnohočetný myelom (MM), méně často Waldenströmovu makroglobulinemii (WM) a jen vzácně ostatní lymfoproliferativní stavy.**

## 2.3 Patogeneze

Patogeneze ALA je složitá a doposud nebyla zcela objasněna. Základní příčinou je porucha funkce zvolna proliferujících monoklonálních plazmocytů produkují-

cích klonální lehký řetězec s patologickou konformací (*misfolded*) mající amyloidogenní potenciál. K tvorbě AL amyloidu dochází v důsledku tvorby makromolekulárních agregátů bílkovinného fibrilárního materiálu za spoluúčasti kodepozice kofaktorů nefibrilárního charakteru. Všechny typy amyloidových depozit obsahují glykoprotein SAP (sérum amyloid P komponenta), který je vysoce odolný proti proteolýze podílející se na rezistenci fibril amyloidu vůči degradaci. Nelze rovněž pominout vliv tkáňového mikroprostředí ovlivňujícího biochemické charakteristiky amyloidogenních LŘ i cytotoxický potenciál solubilních oligomerů [Merlini, 2007]. Dokladem toxicity amyloidových prekurzorů (např. LŘ) je klinické pozorování, že ke zlepšení orgánové funkce (např. poklesu NT-proBNP) dochází již záhy po nasazení terapie, tedy v příliš krátkém intervalu pro uplatnění resorpce fibrilárních depozit [Palladini, 2006].

## 3 KLINICKÝ OBRAZ SYSTÉMOVÉ AL AMYLOIDÓZY

### 3.1 Nejčastější projevy nemoci, které jsou indikací k dalšímu vyšetření

Vlastní projevy nemoci jsou velmi pestré a individuálně značně rozdílné, v závislosti na typu a závažnosti postižení orgánů. Pravidelnou součástí klinického obrazu jsou jednak celkové nespecifické projevy, tj. slabost, malátnost, únavnost, snížení chuti k jídlu a úbytek hmotnosti, jednak pestré projevy vyplývající z postižení jednotlivých orgánů a tkání [Bird, 2004; Ščudla, 2009]. Lze je rozdělit na příznaky subjektivní a objektivní, ovšem velmi důležitou manifestací jsou projevy charakteru různých klinických syndromů, jejichž diagnostické řešení může přivést lékaře ke kauzální diagnóze (tab. 3) [Bird, 2004; Gertz, 2005 a 2009; Ščudla, 2009; Ryšavá, 2013].

V souboru 868 nemocných se systémovou ALA byl zaznamenán výskyt slabosti v 68 %, edémy v 62 %, pokles hmotnosti v 43 %, dušnost v 40 %, ortostatická hypotenze v 27 %, dysestezie a parestezie v 23 %, dysgeuzie v 18 %, makroglosie v 14 %, kožní purpura v 11 % a průjem v 9 % případů, zatímco projevy přímého postižení CNS jsou pro neprostupnost hematoencefalické bariéry vzácné [Merlini, 2007].

Postižení jednoho orgánu se vyskytuje v 25 %, dvou v 36 %, 3 a více orgánů u 39 % nemocných, zatímco amyloidová nefropatie v 72 %, kardiomyopatie v 63 %, postižení jater v 27 %, periferní neuropatie v 19 %, postižení autonomního nervstva v 16 %, postižení měkkých tkání v 12 % a amyloidová kožní purpura v 11 % [Merlini, 2007]. Bylo zjištěno, že nemocní se systémovou ALA

## AL AMYLOIDÓZA

Tab. 3 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 synkopální stavy ortostatická hypotenze dysfonie dysartrie dysfagie dysgeuzie dyssestzie a parestzie DKK obstipace a průjem inkontinence moči a stolice časté infekce projevy krvácení do GIT erektilní dysfunkce suchost sliznic ( <i>sicca-like</i> syndrom) zhoršení sluchu a zraku anhidróza klaudikace DKK a žvýkacích svalů	periorbitální purpura („račí nebo pandí“ oči) sufuze spojivek amyloidová depozita v oblasti víček a ve sklivci makroglosie (imprity zubů) alopecie (zejména u žen) hepato-splenomegalie portální hypertenze kožní ekchymózy, vaskulární purpura periartikulární depozita svalová pseudohypertrofie (ramenní „epolety“) exoftalmus (i jednostranný) zvětšení slinných žláz onychodystrofie kožní a tuková depozita amyloidu otoky DKK a pleurální výpotek lymfadenomegalie hypotenze	nefrotický syndrom chronická renální insuficience syndrom karpálního tunelu senzomotorická periferní neuropatie DKK autonomní neuropatie městnavá srdeční slabost poruchy rytmu malabsorpční syndrom paréza žaludku a syndrom pseudoobstrukce séronegativní neerozivní arthropatie syndrom obstrukce dýchacích cest pleurální výpotek ložiskové a difuzní plicní infiltráty anasarka hyposplenismus hypotyreóza Addisonova choroba

DKK – dolní končetiny, GIT – gastrointestinální trakt

a přítomností MIg typu IgM mají oproti IgG typu poněkud odlišný klinický obraz: u poloviny nemocných jsou nejčastěji postiženy ledviny a měkké tkáně, častěji, a to v 21 %, jsou postiženy lymfatické uzliny a respirační aparát, naopak méně často, a to v 36 %, je postiženo srdce. U více než poloviny nemocných jsou při diagnóze známky postižení více než dvou orgánů a v 73 % infiltrace kostní dřeni lymfoplazmocytárními elementy [Wechalekar, 2008]. Nemocní s přítomností IgD typu M-proteinu se pak vyznačují nízkým výskytem postižení ledvin a srdce [Gertz, 2012].

### 3.2 Nejvýznamnější klinické projevy AL amyloidózy

#### 3.2.1 Amyloidóza ledvin

Postižení funkce ledvin, zejména jejich glomerulárních funkcí, je nejčastějším ale málo specifickým projevem a nezávisí pouze na přítomnosti amyloidových depozit, ale i na stupni intersticiální fibrózy a tubulární atrofie [Bohle, 1993]. Klíčovým projevem vedoucím obvykle k odhalení ALA je výrazná proteinurie charakteru nefrotického syndromu (NS) vyznačujícího se navíc hypoalbuminemií, hyperhydratací, generalizovanými otoky včetně ascitu, pleurálního a perikardiálního výpotku, tj. případnou anasarkou s enormním nárůstem hmotnosti o 15–20 kg [Ryšavá, 2013]. Perzistentní NS se současným selháním ledvin a se zvětšením jejich velikosti je pro amyloidovou nefro-

patii velmi sugestivní. Dokud nedojde k infiltraci intrarenálních cévních struktur amyloidem, není přítomna arteriální hypertenze, která navíc nepatří do klinického obrazu amyloidové nefropatie [Dember, 2010]. Celkový katabolismus s negativní dusíkovou bilancí vede ke ztrátě svalové hmoty spojené s hypotonií a atrofií svalstva. NS se může v důsledku ztrát imunoglobulinů močí komplikovat zvýšeným výskytem infekcí, ale i tromboembolickou nemocí s trombózou renálních žil. Hyperlipoproteinemie provázená xantelasmaty víček a/nebo oblasti extenzorů vede k projevům akcelerované aterosklerózy, ztráta transferinu močí bývá jednou z příčin refrakterní anemie. Jen zřídka dochází k manifestaci Fanconioho syndromu (postižení proximálního tubulu), zatímco nefrogenní diabetes insipidus (postižení distálního tubulu) je spíše výrazem koincidence s MM [Ryšavá, 2013].

#### 3.2.2 Amyloidóza srdce

Postižení srdce u systémové ALA je velmi časté a při diagnóze bývá přítomno u více než 2/3 nemocných. Při autopsii se nacházejí myokardiální depozita AL amyloidu prakticky vždy, samotné izolované postižení myokardu je ale vzácné, pouze v 5 %. Depozita amyloidu vedou k progresivnímu zesílení stěn obou komor, což porušuje plnění srdce v průběhu diastoly, vzniká tedy obraz restriktivní, resp. hypertrofické kardiomyopatie. Infiltrace chlopenního a závěsného

aparátu amyloidem může navodit chlopenní vady charakteru mitrální a trikuspidální insuficience, vzácně lze pozorovat perikarditidu, zcela raritně byla popsána ruptura stěny pravé komory. Manifestní srdeční selhání je vedoucím příznakem u 25 % nemocných, přičemž v popředí klinického obrazu jsou zejména projevy pravostranné srdeční slabosti nebo známky sníženého srdečního výdeje vedoucího k poklesu krevního tlaku, což spolu s projevy autonomní neuropatie vede k ortostatické a/nebo chronické hypotenzi a k častým synkopálním stavům. Projevy iniciálně diastolické, posléze i systolické dysfunkce vedou nakonec k rozvoji globálního srdečního selhání s nízkou tolerancí tělesné zátěže, dušností, výskytu periferních otoků a nakonec i ascitu, pleurálnímu výpotku a anasarkey. Častým projevem jsou i palpitace, synkopy v rámci rytmických poruch, např. supraventrikulární arytmie, syndrom chorého sinu a AV blokády. Nepříliš časté jsou anginózní bolesti při postižení drobných koronárních tepen depozity amyloidu a aterosklerózou. I v současnosti platí, že postižení srdce amyloidem je nejvýznamnější prognostický faktor, jenž má vliv na volbu léčebné strategie a na délku celkového přežití [Kyle, 1986]. Nejčastější příčinou smrti u systémové AL amyloidózy je pokročilé, léčebně refrakterní, srdeční selhání, náhlá smrt v důsledku elektromechanické disociace nebo maligní komorová arytmie [Pika, 2008; Fikrle, 2013; Paleček, 2015; Quarta 2012; Rajkumar, 2013].

### 3.2.3 Periferní a autonomní neuropatie

Periferní neuropatie se projevuje širokou škálou příznaků, přičemž postižení hlavových nervů je vzácné. Dostavuje se obvykle záhy v oblasti DKK a se značným předstihem před vlastním rozpoznáním ALA. Je zpravidla axonální, charakteru distální smíšené, symetrické, periferní neuropatie projevující se přítomností dysestezie, parestezií s progresivní ztrátou citlivosti, trnutím a svalovou slabostí [Gertz, 2009]. Senzitivní neuropatie je obvykle symetrická, někdy značně bolestivá, zatímco motorická neuropatie je podstatně vzácnější. Do klinického obrazu patří i „syndrom neklidných nohou“. Častým projevem je syndrom karpálního tunelu, nezdědka předcházející ostatní projevy AL amyloidózy o několik let, vznikající v důsledku depozit amyloidu v oblasti vazů karpálního tunelu. Přítomný edém a útlak n. medianus se projevuje především nočními paresteziemi v oblasti dlaní, palce, ukazováku a prostředníčku s atrofií svalů v oblasti tenaru a hypotenaru [Kyle, 1995a].

Autonomní neuropatie je často v popředí klinického obrazu, neboť se vedle postižení srdce a hypokorti-

kalismu podílí na rozvoji posturální hypotenze, kdy systolická hodnota TK se snižuje v ortostáze v odstupu 3-5 minut polohy ve stoje o > 20 mm Hg, obvykle na < 90 mm Hg. Projevuje se rovněž poruchou motility GIT s časným falešným pocitem sytosti a dysgeuzií, u mužů erektilní i ejakulační dysfunkcí, dysfunkcí močového měchýře s obtížným vyprazdňováním, ale i anhidrózou.

### 3.2.4 Amyloidóza GIT a jater

Gastrointestinální projevy vznikají v důsledku depozice amyloidu ve stěně GIT a v důsledku poruchy vegetativního systému. Nápadným, do jisté míry i příznačným, projevem AL amyloidózy je makroglosie způsobená imbibicí jazyka amyloidem. Vzhledem k dominantnímu postižení kořene jazyka může vést nejen k poruše polykání, ale i k výraznému zúžení dýchacích cest. Dyspeptický syndrom dostavující se v důsledku gastroparézy bývá spojen s pocity předčasné sytosti, nauzeou a zvracením, postižení nižších etáží se vyznačuje bolestí břicha, obtipací (pseudoobstrukce), ale i obrazem explozivního postprandiálního průjmu s malabsorpcí a s úbytkem hmotnosti. V rámci amyloidózy GIT byla popsána i perforace střeva, střevní infarkce a výrazné krvácení z distálních oblastí zažívací trubice jako důsledek zvýšené fragility cév. Zvětšení jater s pozitivitou jaterních testů, zejména jaterní frakce alkalické fosfatázy, a portální hypertenze s ascitem a splenomegalií se vyskytují asi u 1/4 nemocných [Bird, 2004].

### 3.2.5 Postižení ostatních orgánů a tkání

Postižení dýchacích cest a plic se projevuje kašlem, dušností a hemoptýzou. Infiltrace stěny laryngu vede k obstrukci horních dýchacích cest, inspirační dušnosti a postižení hlasivek s dysfonií. Vzácně lze zachytit ložiskové nodulární postižení plic (*coin lesion*, resp. amyloidom) a/nebo amyloidovou infiltraci tracheo-bronchiálního stromu, vedoucí ke známkám obstrukce, zatímco postižení pleury se vyznačuje přítomností torpidního pleurálního výpotku.

Poměrně časté jsou i poruchy hemostázy, asi u 1/4 nemocných. Nejčastěji je přítomna vaskulární kožní purpura, např. periorbitální nebo v oblasti hřbetu rukou a předloktí, tzv. „syndrom červených očí“ v důsledku postižení cév spojivkového vaku s vývinem subkonjunktivální sufuze nebo slizniční krvácení v různých oblastech jako důsledek zvýšené fragility cév při subendoteliální depozici amyloidu. Na projevech hemoragické diatézy se může podílet i snížení počtu krevních destiček při splenomegalií a významné snížení hladiny faktoru X vedoucí k život ohrožujícímu

## AL AMYLOIDÓZA

krvácení po jatrní nebo renální biopsii [Bird, 2004; Mumford, 2000]. Makroskopická hematurie může být výsledkem výše uvedených poruch hemostázy, ale i důsledkem infiltrace vývodných močových cest amyloidem.

Infiltrace nadledvin amyloidem se projevuje adrenální insuficiencí s obrazem Addisonovy choroby, inhibice štítné žlázy hypotyreózou. K vzácným projevům ALA patří umístění amyloidových depozit v oblasti očních spojivek, sklér, víček a orbity. Infiltrace lymfatických uzlin se manifestuje zvětšením uzlin, amyloidová myopatie svalovou slabostí v důsledku poškození a imbibice příčně pruhovaného svalstva amyloidem, depozita amyloidu v synovii a přilehlých kloubních strukturách obrazem neerozivní symetrické artropatie s predilekčním postižením ramenních, zápěstních, drobných ručních a kolenních kloubů. Postižení kůže se manifestuje jejím ztluštěním, případně přítomností papul a plaků, vzácně obrazem napodobujícím sklerodermii, postižení nehtů se ohlašuje onychodystrofií [Kyriakides, 2002].

## 4 VYŠETŘOVACÍ TECHNIKY U SYSTÉMOVÉ AL AMYLOIDÓZY

### 4.1 Přehled vyšetřovacích metod

Vzhledem k neuspokojivým výsledkům léčby pokročilé fáze systémové ALA je naléhavým požadavkem rozpoznat onemocnění již v jeho počáteční fázi. Klíčovým předpokladem správné diagnózy je požadavek, aby lékaři v klinické praxi na toto onemocnění mysleli. K podezření na diagnózu ALA by měla vést zejména přítomnost nefrotického syndromu s případnou renální insuficiencí, nedilatační kardiomyopatie, nejasné periferní a/nebo autonomní neuropatie a ostatních klinických syndromů resp. mnohotvárných subjektivních příznaků a objektivních příznaků (viz tab. 3, kap. 3 Klinický obraz systémové AL amyloidózy). Za těchto okolností je povinností lékaře pátrat po přítomnosti MIg standardní a imunofixační elektroforézou séra, resp. zvýšených hladinách VLŘ včetně patologie poměru  $\kappa/\lambda$  a v případě jejich přítomnosti odeslat nemocného k dovyšetření na nejbližší hematologické oddělení [Bird, 2004; Ščudla, 2009; Gertz, 2009, 2010, 2016]. Včasné rozpoznání systémové ALA vyžaduje vedle dobré znalosti nemoci i notnou dávku diagnostické invence. Přehled základních i výběrově indikovaných vyšetření při podezření na systémovou ALA je uveden v tabulce 4 [Dispenzieri, 2012, Gillmore, 2014], vlastní diagnostický algoritmus je shrnut v tabulce 5 (viz kap. 5 Diagnostická kritéria a postupy u systémové AL amyloidózy).

### 4.2 Standardní techniky v diagnostice systémové AL amyloidózy

#### 4.2.1 Diagnostika amyloidu z pohledu patologa

Amyloidem nazýváme substanci tvořenou amyloidotvorným fibrilárním proteinem a dalšími přídatnými složkami (serový amyloidový protein P, lipoproteiny, glykosaminoglykany, proteoglykany) [Pepys, 2006; Vrana, 2009; Vrana, 2014; D'Souza, 2013]. Amyloidotvorný fibrilární protein nabývá vzhledu rigidních nevětvicích se fibril průměru přibližně 10 nm, které jsou nerozpustné a jsou výsledkem změn v uspořádání proteinových molekul.

V běžné morfologické praxi se s amyloidem setkáváme v základním a speciálním histologickém barvení, v imunohistochemii, imunofluorescenci, méně často se využívá elektronové mikroskopie. Mezi další užitečné metody sloužící k identifikaci amyloidových fibril patří Western blotting, sekvenování aminových kyselin a imunoelektronová mikroskopie [Sipe, 2016].

Metody rozdělujeme na detekční – pro zjištění přítomnosti amyloidu (speciální histologické barvení, elektronová mikroskopie) a typizační – pro určení konkrétního typu amyloidotvorného proteinu (imunohistochemie, imunofluorescence, imunoelektronová mikroskopie, proteomická analýza, ...). Zájemce o tuto problematiku odkazujeme na uvedenou literaturu a také na text schválený Společností českých patologů ČLS JEP (Minimální požadavky na diagnostický postup pro detekci amyloidu v rámci systémových amyloidóz).

#### Histologické vyšetření v základním a speciálním barvení

Depozita amyloidu se v základním barvení histologických preparátů (hematoxylin-eosin) znázorní nespecificky jako amorfní eozinofilní, tj. světle červený materiál. Pro specifické znázornění amyloidu existují speciální barvicí metody, přičemž pro diagnózu nepodkročitelným standardem je celosvětově používané barvení Kongo červení. V jeho výsledku poskytují depozita amyloidu oranžové až červené zbarvení, a to bez závislosti na typu amyloidu [Vacek, 1988]. Při vyšetření polarizačním mikroskopem pozorujeme charakteristické jevy, které dává konžská červeň ve vazbě na amyloid. Tradičně se označují jako dvojlom (*birefringence*) a dichroismus *apple-green* barevného charakteru, avšak jedná se o složité optické jevy komplexního charakteru a výsledné zbarvení může nabývat i jiných odstínů, např. žluté, oranžové či modré [Gertz, 2010; Howie, 2008; Sipe 2016].

Z ostatních speciálních histologických barvicích metod lze použít saturnovou červeň, thioflavin, methylvioleť apod. Lze jen doporučit provádět pro detekci

**Tab. 4** Přehled vyšetření nezbytných pro diagnózu a určení stadia AL amyloidózy (volně podle [Dispenzieri, 2012, Gillmore, 2014])

<p><b>Všichni nemocní</b></p> <p><b>tkáňová biopsie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• necílená, případně cílená, biopsie orgánů</li> <li>• barvení konžskou červení s průkazem metachromazie v polarizovaném světle</li> <li>• typizace prekurzového proteinu některou z dostupných metod (imunohistochemie, imunofluorescence, imunoelektronová mikroskopie, hmotnostní spektrometrie)</li> </ul> <p><b>vyšetření krve a kostní dřeně</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vyšetření krevního obrazu</li> <li>• vyšetření kostní dřeně (aspirační a bioptické) včetně M-FC a imunohistochemie</li> </ul> <p><b>biochemické vyšetření séra</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alkalická fosfatáza (jaterní frakce), bilirubin, kreatinin a glomerulární filtrace, albumin, kyselina močová, troponin, NT-proBNP (event. BNP), VLŘ séra (včetně indexu <math>\kappa/\lambda</math>), standardní a imunofixační elektroforéza séra, kvantifikace imunoglobulinů, hladina faktoru X</li> </ul> <p><b>vyšetření moči/24 hod.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• proteinurie/24 hod., elektroforéza a imunofixační elektroforéza</li> </ul> <p><b>vyšetření srdce</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RTG hrudníku</li> <li>• EKG</li> <li>• echokardiografie včetně tkáňové dopplerometrie</li> </ul>
<p><b>výběrová indikace dle klinického obrazu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ultrazvukové (případně CT) vyšetření jater a sleziny</li> <li>• MR srdce</li> <li>• HRCT vyšetření plic</li> <li>• spirometrické vyšetření plic</li> <li>• EMG</li> <li>• vyšetření vegetativních funkcí (Ewingův test)</li> <li>• holterovské monitorování srdce</li> <li>• endoskopie GIT</li> <li>• PET/CT</li> <li>• DPD scan</li> </ul>

M-FC – multiparametrická průtoková cytometrie, NT-proBNP – propeptid mozkového natriuretického peptidu, VLŘ – volné lehké řetězce imunoglobulinu, EKG – elektrokardiografie, CT – počítačová tomografie, RTG – standardní radiografie, MR – magnetická rezonance, HRCT – *high resolution* počítačová tomografie, EMG – elektromyografie, GIT – gastrointestinální trakt, PET/CT – pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie, DPD scan – scintigrafie s užitím kyseliny 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboxylové

amyloidu spolu s Kongo červení ještě alespoň jednu další speciální barvicí metodu. Speciální barvicí metody dávají dobrý výsledek při klasickém zpracování histologického materiálu – fixace formalinem a zalití do parafinu. Obdobně jako u ostatních barvicích metod dosáhneme kvalitnějšího výsledku barvením zmrazených řezů nefixované tkáně.

### Imunohistochemické vyšetření

V současné diagnostice amyloidu zůstává imunohistochemie (IHC) nejvíce dostupnou rutinně používanou metodou, která umožňuje provést vyšetření z materiálu fixovaného formalinem a zalitého do parafinu (FFPE) s příznivými náklady a bez nutnosti pořízení specializovaného přístrojového vybavení.

Do běžné praxe patří vyšetření protilátkami proti  $\kappa$  a  $\lambda$  lehkých řetězců imunoglobulinů, transthyretinu a amyloidu A, přičemž spektrum komerčně dostupných primárních protilátek i proti vzácným a hereditárním formám amyloidózy se stále rozšiřuje. Depozita všech typů amyloidu obsahují konstantně příměs i jiných molekul, než je samotný amyloidogenní protein, což lze imunohistochemickým průkazem využít v diagnostice (zejm. protilátka proti sérovému amyloidovému proteinu P).

Senzitivita IHC vyšetření amyloidu (zejména AL typu) je ztížena několika okolnostmi. Kromě faktorů preanalytické fáze vyšetření (odběr materiálu, způsob a délka fixace apod.) hraje významnou roli samotný proces tvorby amyloidu (konformační změny

## AL AMYLOIDÓZA

s fragmentací lehkých řetězců a maskování antigenu při formování amyloidových fibril), dále přirozená heterogenita lehkých řetězců plynoucí z jejich variabilních domén, mutace amyloidotvorného proteinu a v neposlední řadě příměs séra. Také rozpoznávání epitopů jednotlivými protilátkami může být odlišné. Výše uvedené vede ke skutečnosti, že závěry studií, které zkoumají spolehlivost IHC vyšetření v určování subtypů amyloidózy, se často značně liší. V současné době je možné využít více polyklonálních i monoklonálních protilátek proti epitopům  $\kappa$  i  $\lambda$  lehkých řetězců. Aplikace více různých protilátek proti lehkým řetězcům imunoglobulinů zvyšuje validitu vyšetření AL amyloidu. Dle jedné ze studií, použití čtyř protilátek anti- $\lambda$  v kombinaci se souvisejícími klinickými a laboratorními vyšetřeními přináší senzitivitu 94 % a specifitu 100 % [Schönland, 2012].

**Fluorescenční vyšetření**

Vyšetření amyloidu pomocí fluorescenčního mikroskopu lze provést pomocí přímé vazby fluorochromu na amyloidová depozita, což nastává v případě barvení parafinového řezu konžskou červení, která sama o sobě je fluorochromem. Ve srovnání s vyšetřením pouze polarizačním mikroskopem vykazuje fluorescenční vyšetření vyšší senzitivitu, zejména v případech málo objemných depozit amyloidu [Marcus, 2012]. Metodou volby je však vyšetření s využitím komerčně dostupných protilátek, které jsou značeny fluorochromem. Pro imunofluorescenci je nutné použít řezy připravené ze zmrazené nefixované tkáně, což vyžaduje přízpůsobit průběh odběrové fáze, neboť transport do laboratoře musí proběhnout bezprostředně po odběru a za odlišných podmínek oproti tkáním standardně zpracovávaným metodou FFPE. V tomto režimu jsou rutinně vyšetřovány vzorky z biopsie ledvin, na některých pracovištích také endomyokardiální biopsie. Imunofluorescenční vyšetření vykazuje vyšší diagnostickou úspěšnost (v různých studiích 67–88 %) [Collins, 2009] ve srovnání s imunohistochemií, nevýhodou a určitou limitací však stále zůstává nutnost použít nefixovaný mražený materiál, neboť amyloid je velmi často náhodným nálezem. V případě vysoké klinické suspekce na amyloid je již při prvním odběru necílené biopsie vhodné poslat do laboratoře část odebraného materiálu také na imunofluorescenční vyšetření. Novou možností vyšetření je metoda, která využívá natrávení parafinových fixovaných vzorků proteázami (*protease digested*), které lze následně vyšetřit imunofluorescenčně na průkaz depozice lehkých řetězců. Lze tak dodatečně provést imunofluorescenční vyšetření z fixovaných vzorků anebo zopakovat vyšetření z mate-

riálu, kde přímá imunofluorescence nebyla přesvědčivá (pro průkaz  $\kappa$  řetězců se tato metoda zdá i přesnější) [Nasr 2006].

**Elektronová mikroskopie**

Charakteristickou fibrilární strukturu amyloidu lze prokázat vyšetřením elektronovým mikroskopem, který znázorní nevětvené splétající se mikrofibrily šíře 7,5–10 nm tvořící nepravidelnou síť. Stavba jednotlivých fibril se liší v závislosti na amyloidogenním proteinu. Vysoce specializovaná pracoviště mají k dispozici imunoelektronovou mikroskopii, která spojuje výhody vysokého rozlišení elektronového mikroskopu se specifitou reakce antigen-protilátka a umožňuje ověřit kolokalizaci imunohistochemické reakce a amyloidové fibrily [Steusloff, 2000; Arbustini, 2002].

**4.2.2 Průkaz Mlg a VLŘ v séru a/nebo moči**

**Detekce a kvantifikace Mlg a hladin volných lehkých řetězců (VLŘ, FLC) včetně abnormálního poměru  $\kappa/\lambda$  patří mezi stěžejní aspekty diagnostiky a sledování nemocných se systémovou ALA.** Standardní elektroforéza bílkovin séra (SPE) je stále základní, ovšem málo citlivou metodou odhalující přítomnost Mlg pouze u ~ 50 % AL amyloidóz, přičemž hodnota M-proteinu nebývá vysoká (u ~ 70 % jedinců je < 20 g/l) [Gertz, 2009; Bradwell, 2015]. Proto základním vyšetřením je imunofixační elektroforéza (IFE) odhalující přítomnost Mlg nebo LŘ v 71, resp. 84 %, nikoliv tedy u všech nemocných. Předností IFE je schopnost detekce kteréhokoliv imunochemického typu Mlg, a to i v případě, že se vyskytuje v séru a/nebo v moči v malém množství. Nevýhodou IFE je nemožnost monitorace průběhu léčby, neboť neposkytuje kvantitativní výsledky [Gertz, 2009; Bradwell, 2010; Maisnar, 2012]. Většina nemocných se systémovou ALA se vyznačuje nízkou hladinou nebo chyběním intaktního Mlg, charakteristické je zvýšení hladiny VLŘ  $\lambda$  nebo  $\kappa$  [Bradwell, 2015]. V současnosti je proto již naprosto standardním a neopominutelným postupem kvantitativní stanovení sérové hladiny VLŘ včetně indexu  $\kappa/\lambda$  s pomocí nefelometrické nebo turbidimetrické techniky (Freelite™), dosahující při kombinaci se SPE a IFE 98–99% senzitivity [Gertz, 2009; Bradwell, 2010; Katzmann, 2005; Vávrová, 2012]. Zvýšená hladina VLŘ v séru spolu s patologií indexu  $\kappa/\lambda$  se vyskytuje u ALA v 86–98 % a koreluje s náloží amyloidu [Lachmann, 2003; Comenzo, 2012]. Sledování pohybu sérových hladin VLŘ u ALA je metodou volby při monitorování a hodnocení hloubky léčebné odezvy, současně hodnota při diagnóze je velmi důležitým prognostickým faktorem s úzkým vztahem k celkovému přežití [Palladini, 2010b]. Rozdíl

mezi hladinami postiženého a alternativního řetězce (dFLC – difference) v době diagnózy  $\geq 50$  mg/l definuje měřitelné onemocnění pomocí hladin VLŘ. Avšak přibližně u 10–15 % nemocných nacházíme pouze minimálně abnormální hladiny VLŘ, pro část nemocných lze užít modifikovaná kritéria léčebné odpovědi, nicméně u dalších nelze stanovení VLŘ pro monitorování užít [Palladini, 2010b]. U malé části nemocných, zejména s těžkým nefrotickým syndromem, bývají často nacházeny nízké hladiny obou typů lehkých řetězců z důvodu úniku do moči, u části těchto nemocných je možné detekovat a kvantifikovat MIg či Benceovu-Jonesovu bílkovinu analýzou moči. Koncentrace VLŘ v séru je jedním ze tří základních kritérií recentního revidovaného stratifikačního systému AL amyloidózy (viz kap. 7.2 Klinická stratifikace).

#### 4.2.3 Zobrazovací techniky u systémové AL amyloidózy

Využití zobrazovacích metod u ALA sleduje dva hlavní aspekty, tj. morfologické a funkční posouzení orgánového postižení amyloidem (zejména myokardu). K detekci amyloidových depozit v organismu lze využít i scintigrafické vyšetření.

**Radiografické vyšetření (RTG).** Radiografické vyšetření v diagnostickém algoritmu samotné amyloidózy nemá větší diagnostický přínos a dominantně je využíváno k vyloučení osteolytického postižení a tím i asociace systémové ALA s MM (viz kap. 8 Systémová AL amyloidóza a MM). Pomocí RTG hrudníku lze prokázat rozšíření srdečního stínu s městnáním v malém oběhu, pleurální výpotek a vzácně postižení plic v rámci ALA [Georgiades, 2004].

**Počítačová tomografie (CT).** CT vyšetření má u systémové amyloidózy limitovaný význam zejména z důvodu nízké specifity a hlavní využití představují ložiskové formy onemocnění zejména v oblasti orbity, nazofaryngu či laryngu. Dominantně je však CT vyšetření využíváno k detekci amyloidózy v oblasti tracheobronchiálního stromu (fokální nebo difuzní submukózní depozita zobrazující se jako noduly, plaky či cirkulární ztlustění stěny) a k posouzení postižení plicního parenchymu (nodulární parenchymatózní amyloidóza nebo difuzní alveolární septální amyloidóza). CT vyšetření břicha je přínosné v diagnostice a diferenciální diagnostice jaterního postižení, přičemž diagnostická kritéria vyžadují hepatomegalii  $> 15$  cm.

**Ultrazvukové vyšetření (UZ).** Doménou ultrazvukové diagnostiky u ALA je echokardiografické (ECHO) posouzení srdečního postižení. ECHO je v současnosti stěžejní metodou pro diagnostiku a sledování srdečního postižení při amyloidóze. Kritériem postižení je koncentrická hypertrofie myokardu levé komory

s diastolickou šíří interventrikulárního septa  $> 12$  mm při absenci hypertenze nebo jiné příčiny hypertrofie myokardu [Gertz, 2005]. Dalšími ECHO nálezy jsou diastolická dysfunkce s restriktivním plněním levé komory, snížená ejekční frakce, ztráta longitudinální kontrakční schopnosti levé komory, dilatace levé síně a přítomnost chlopenních vad. Typickým nálezem je sonografický obraz jemně granulovaného myokardu (*granular sparkling*) [Fikrle, 2013; Esplin, 2013]. ECHO je spolu se stanovením kardiálních biomarkerů stěžejní metodou v hodnocení orgánové léčebné odpovědi, resp. progresu onemocnění. Vybraná pracoviště dnes využívají nových echokardiografických modalit k detailnímu posouzení srdečního postižení, tj. tkáňový Doppler, strain, speckle tracking [Piper, 2010; Koyama, 2010].

**Magnetická rezonance (MR).** Stejně jako v případě UZ vyšetření je magnetické rezonance využíváno zejména v hodnocení srdečního postižení. Vyšetření srdce magnetickou rezonancí umožňuje morfologické a funkční zobrazení, navíc při užití kontrastního vyšetření gadoliniem dovoluje posouzení rozsahu imbibice myokardu amyloidovými masami. Fenomén pozdního sycení (*delayed enhancement*) ve své difuzní subendokardiální či méně časté transmuralní formě zobrazení je nález charakteristický pro postižení myokardu amyloidem [Maceira, 2005; Hosch, 2008; Ruberg, 2009; Fikrle, 2016]. Vyšetření je vysoce senzitivní a specifické, nicméně pro využití ke sledování nemocných a posuzování léčebné odpovědi nejsou zatím k dispozici dostatečná data. MR je užitečná i v posuzování ložiskové amyloidózy v oblasti laryngu, nazofaryngu, míchy či urogenitálního traktu [Georgiades, 2004].

**Radioscintigrafie** s využitím značeného  $^{123}\text{I}$ -SAP je neinvazivní, kvantitativní a velmi citlivou metodou (u AL a AA amyloidózy 90% senzitivita) pro celotělovou detekci orgánové distribuce amyloidu s dobrou vizualizací depozit v ledvinách, játrech, kostech, slezině a nadledvinkách, a tím i vhodnou technikou k monitorování výsledků léčby.  $^{123}\text{I}$ -SAP scintigrafie umožňuje vizualizaci amyloidových depozit i v orgánech bez známek klinického postižení a v případech nemožnosti biopsie [Hawkins, 2002; Palladini, 2010a]. Celosvětově nízká dostupnost  $^{123}\text{I}$ -SAP je podmíněna potenciálním rizikem přenosu infekce, neboť SAP se připravuje z krve dárců. V České republice není tato metoda zavedena.

V současnosti je na některých pracovištích užíváno  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3,3-diphosphono-1-2-propanodicarboxylic acid (DPD) scintigrafie.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD je selektivně vychytáván v myokardu s depozitami TTR amyloidu, což je výhodné nejen pro diagnostiku a posuzování postižení srdce u hereditární a senilní ATTR amyloidózy, ale i pro diferenciální diagnostiku vůči ALA, u které akumulace

## AL AMYLOIDÓZA

radiofarmaka chybí či je velmi nízká [Rapezzi, 2011; Perugini, 2005].

### 4.3 Speciální diagnostické techniky u systémové AL amyloidózy

#### 4.3.1 DNA analýza

Analýza DNA je důležitým diagnostickým krokem zvláště pro stanovení hereditárních amyloidóz, což jsou onemocnění s geneticky podmíněnou změnou struktury proteinu. Pro genomické vyšetření pacientů s podezřením na hereditární formu amyloidózy je užívána detekce nukleových kyselin pomocí metody PCR (polymerázová řetězová reakce) s následným zjišťováním pořadí nukleových kyselin v polynukleotidovém řetězci (tzv. Sangerovo sekvenování). Cílem je zjistit možnou záměnu nukleotidu ve sledovaném genu, která následně může způsobit záměnu aminokyseliny v polypeptidovém řetězci, patologickou konformaci proteinu a tím i jeho dysfunkci [Sipe, 2016]. Jde o relativně jednoduchou metodiku zavedenou do praxe nejméně na dvou pracovištích v České republice (Praha, Ostrava). V současné době již existuje zavedený a validovaný panel pro diagnostiku hereditárních amyloidóz pomocí sekvenování nové generace (NGS). Tento panel by v budoucnu měl nahradit vyšetřování pomocí Sangerova sekvenování a snížit finanční i časovou náročnost vyšetření [Chyra, 2018].

#### 4.3.2 Hmotnostní spektrometrie

**Hmotnostně spektrometrická analýza amyloidních depozit.** Hmotnostně spektrometrická proteomická analýza je založená na přímé identifikaci proteinů ve vzorku [Mann, 2001]. Před samotnou analýzou jsou proteiny extrahovány při typizaci amyloidních depozit z tkáňového vzorku a následně jsou proteiny enzymaticky štěpeny na peptidy. Vzniklá peptidová směs je separována pomocí kapalinové chromatografie, kdy se využívá rozdílné hydrofobicity jednotlivých peptidů. Během analýzy jsou jednotlivé peptidy postupně eluovány z kolony, ionizovány a analyzovány na hmotnostním spektrometru. Při analýze na hmotnostním spektrometru je změřena přesná hmota peptidu a také je u něj změřeno fragmentační spektrum. Z těchto informací je možné vyčíst sekvenční informaci o peptidu, tj., z jakých aminokyselin je peptid složen. Pokud je sekvenční informace peptidu unikátní, je identifikován unikátní protein. Z naměřených intenzit signálů pro jednotlivé peptidy je možné získat kvantitativní informaci (abundanci) o jednotlivých proteinech ve vzorku. Výsledkem hmotnostně spektrometrické proteomické analýzy vzorku je list identifikovaných proteinů s je-

jich kvantitativní informací [Mann, 2001]. Při analýze amyloidních depozit je hledán v listu identifikovaných proteinů nejvíce abundantní amyloidní protein, který určuje typ amyloidu [Dogan, 2017].

**Vzorky materiálu fixovaného formalinem a zalitého do parafinu (FFPE vzorky biopsie postiženého orgánu).** Hmotnostně spektrometrická proteomická metoda využívá toho, že v dnešní době jsme schopni efektivně extrahovat proteiny ze vzorků materiálu fixovaného formalinem a zalitého do parafinu (FFPE) [Dogan, 2017]. Navíc zavedením laserové mikrodisekce je možné získat Kongo červení obarvená amyloidní depozita, což vede ve svém důsledku k zesílení signálu a významné redukci pozadí ze samotné tkáně. Metoda vyžaduje velmi malé množství (~ 1 nl) amyloidních depozit, které jsou dostupné v bioptických FFPE vzorcích [Theis, 2013]. Identicky i vzorky z biopsie podkožní tukové tkáně můžou sloužit k vyhledávání systémové amyloidózy [Dogan, 2017; Vrana, 2014].

#### 4.3.3 Vyšetření klonality plazmocytů pomocí multiparametrické průtokové cytometrie

Vzhledem k tomu, že pro ALA je typické nízké zastoupení plazmocytů (PC), teprve detekce a identifikace dostatečného počtu PC na základě exprese povrchových znaků CD38 a CD138 umožňuje jejich detailní analýzu. Na rozdíl od MM, kde již kostní dřev (KD) bývá infiltrována vesměs klonálními PC, u ALA, podobně jako u monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS), se v KD vyskytují v různých poměrech patologické i fyziologické PC. V takovýchto případech je identifikace a enumerace patologických PC pouze na základě stanovení „normality“ dle povrchového fenotypu s využitím znaků CD19 a CD56 (normální N-PC: CD19+CD56- vs. abnormální A-PC: CD19-CD56+/-) často nepřesná [Kovářová, 2011]. Přesto však bylo zjištěno, že stanovení infiltrace kostní dřevě PC pomocí průtokové cytometrie a procentuální zastoupení počtu normálních a abnormálních PC mohou sloužit jako prognostické parametry ovlivňující celkové přežití pacientů s ALA [Paiva, 2011; Jelinek, 2017]. Pro spolehlivé stanovení přítomnosti a počtu klonálních PC je však nezbytné stanovení intracelulární „klonality“ s využitím kombinace minimálně šesti znaků (CD38, CD138, CD19, CD56, ck a cλ), ještě lépe však v osmibarevné kombinaci (CD38, CD138, CD19, CD56, CD45, CD27, ck a cλ) umožňující přesnější odlišení polyklonálních (N-PC) od klonálních (A-PC) plazmocytů. Analýza klonality PC u ALA je pak nezbytným nástrojem pro zhodnocení léčebné odpovědi, kdy dosažení hematologické kompletní remise je nutným předpokladem dosažení orgánové léčebné odpovědi [Adam, 2012b].

## 5 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA A POSTUPY U SYSTÉMOVÉ AL AMYLOIDÓZY

### 5.1 Diagnostická kritéria

Časná diagnóza systémové ALA je obtížná, poněvadž neexistuje žádný samostatný laboratorní ukazatel ani zobrazovací technika, které by diagnózu nemoci samy o sobě umožnily [Gertz, 2011]. Správná diagnóza systémové ALA se proto opírá o splnění souboru diagnostických kritérií sestavených v roce 2011 IMWG (International Myeloma Working Group) v tabelární formě (tab. 5).

Z předložených kritérií je zřejmé, že diagnóza systémové ALA vyžaduje splnění všech čtyř základních kritérií nemoci:

1. Jednoznačný průkaz, že k postižení některého z orgánů, tj. ledvin, srdce, GIT včetně jater, nervové tkáně a vzácněji svalů, kůže aj., došlo v důsledku amyloidózy, nikoliv v rámci jiného onemocnění (např. diabetes mellitus, ateroskleróza aj.).

2. V klinické praxi se k detekci amyloidu používá standardně současná aspirační biopsie podkožního tuku (pozitivita 60–80 %) a biopsie kostní dřevě (50–65 %), při jejich negativitě i slinné žlázy (asi 15% pozitivita při negativitě amyloidu v podkožním tuku), případně a to i v souladu s klinickým obrazem (např. makroglosie) jazyka, rekta a gingivy. Při diagnostickém neúspěchu necíleného odběru se přistupuje k cílené biopsii dominantně postiženého orgánu, tj. ledviny, myokardu (endomyokardiální biopsie), jater, zažívací trubice, ojedinele i n. suralis, kosterního svalstva, uzliny aj., vyznačující se 80–100% výtěžností s následující hierarchií positivity: endomyokardiální biopsie (100 %), biopsie jater (97 %), ledvin (94 %), kůže (90 %), n. suralis (86 %), tenkého střeva (83 %), tkáně z oblasti karpálního tunelu (82 %), biopsie podkožního

tuku s hodnocením tří vzorků (80 %), biopsie rekta (75 %) a trepanobiopsie kostní dřevě (56 %). (kap. 4.2.1 Diagnostika amyloidu z pohledu patologa) [Gertz, 1991, 2009, 2016].

3. Vzhledem k jisté nespolehlivosti imunohistochemické identifikace AL typu amyloidu používaného ve standardní klinické praxi (v 50 % ztráta antigenních epitopů v průběhu fibrilogeneze) se v současnosti mnohdy užívá kombinace technik, preferována je hmotnostní spektrometrie, na řadě pracovišť považovaná za „zlatý standard“, na vysoce specializovaných pracovištích navíc i imunoelektronová mikroskopie [Seldin, 2006; Lachmann, 2002; Dispenzieri, 2012] (viz kap. 4.2.1 Diagnostika amyloidu z pohledu patologa a kap. 4.3 Speciální diagnostické techniky u systémové AL amyloidózy).

4. Monoklonální charakter plazmocelulárních elementů u ALA lze prokázat detekcí intaktní molekuly Mlg a/nebo zvýšené produkce VLŘ Mlg s patologickým indexem  $\kappa/\lambda$  (viz kap. 4.2.2 Průkaz Mlg a VLŘ v séru a/nebo moči). Klíčovým znakem systémové ALA je nejčastěji zvýšená hladina VLŘ typu  $\lambda$  [Gertz, 2011]. Samotný průkaz Mlg ovšem nepotvrdí s jistotou, že jde o AL typ amyloidu. Přímým průkazem monoklonality plazmocytů je stanovení poměru plazmocytů s expresí LŘ  $\kappa/\lambda$  pomocí imunohistochemického vyšetření trepanobiopsického vzorku kostní dřevě nebo analýzou aspirátu KD pomocí M-FC (multiparametrické průtokové cytometrie) (viz kap. 4.2.1 Diagnostika amyloidu z pohledu patologa a 4.3.3 Vyšetření klonality plazmocytů pomocí multiparametrické průtokové cytometrie).

Vzhledem ke složitosti časně diagnostiky tak proměnlivého onemocnění, jakým je systémová ALA, byla pro potřeby klinické praxe dohodnuta v rámci „10<sup>th</sup>

Tab. 5 Diagnostická kritéria systémové AL amyloidózy dle IMWG (upraveno podle [Rajkumar, 2011; Gertz, 2016])

**1. Průkaz postižení alespoň jednoho orgánu, tj. ledviny, srdce, jater, GIT, nervu aj., depozity amyloidu, nikoliv v důsledku jiné choroby**

**2. Průkaz amyloidu v odebrané tkáni s použitím:**

- aspirační biopsie podkožního tuku a biopsie kostní dřevě, případně jiná necílená biopsie nebo přímá biopsie postiženého orgánu
- barvení pomocí konžské červeně
- průkazu fibril amyloidu pomocí elektronové mikroskopie

**3. Přímý průkaz AL (*light chain*) typu amyloidu:**

- s použitím hmotnostní spektrometrie
- s použitím imunohistochemie, imunofluorescence
- s použitím imunoelektronové mikroskopie

**4. Rozpoznání monoklonální proliferace plazmatických buněk na základě:**

- přítomnosti M-proteinu v séru a/nebo v moči
- elevace hladin a abnormálního poměru VLŘ  $\kappa/\lambda$  v séru
- průkazu populace monoklonálních plazmocytů v kostní dřevě (imunohistochemie nebo M-FC)

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

## AL AMYLOIDÓZA

**Tab. 6** Průkaz postižení orgánů při systémové AL amyloidóze [Gertz, 2005; Gertz et Merlini, 2010] (Consensus opinion from the 10<sup>th</sup> International symposium on amyloid and amyloidosis, Tours, 2004)

<b>Ledviny</b>	proteinurie/24 hod. > 0,5 g/den, non Benceova-Jonesova typu
<b>Srdce</b>	ECHO: průměrná šířka stěny myokardu > 12 mm s vyloučením jiné kardiální příčiny, hladina NT-proBNP > 39 pmol/l při nepřítomnosti renální nedostatečnosti či fibrilace síní
<b>Játra</b>	celková šíře jater > 15 cm s vyloučením pasivní kongesce kardiálního původu nebo hodnota jaterní frakce AF > 1,5krát 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, erektilní dysfunkce
<b>GIT</b>	v případě příznaků endoskopické vyšetření s odběrem bioptického vzorku
<b>Plíce</b>	bioptická verifikace v případě vyjádřených příznaků nebo radiografické známky 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

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.

GIT – gastrointestinální trakt, ECHO – echokardiografie, NT-proBNP – propeptid mozkového natriuretického peptidu, AF – alkalická fosfatáza, DKK – dolní končetiny

International symposium on amyloid and amyloidosis, Tours 2004“ kritéria přesně definující klinicko-laboratorní známky orgánového postižení. Tato kritéria byla v roce 2010 částečně revidována (tab. 6).

## 5.2 Diagnostická kritéria postižení jednotlivých orgánových systémů u systémové AL amyloidózy

### 5.2.1 Diagnostika amyloidové kardiomyopatie

**Laboratorní vyšetření.** Stanovení kardiálních biomarkerů je nedílnou součástí diagnostického algoritmu u nemocných s ALA. Obvykle jsou vyšetřovány hladiny troponinu T (TnT) a NT-pro *brain* natriuretického peptidu (NT-proBNP), ojediněle i troponinu I (TnI), laboratorně standardizovanými metodami [Pika, 2008]. Hladina TnT je citlivým ukazatelem myokardiálního postižení a její hodnota stanovená v době diagnózy (> 0,035 µg/l) má úzký vztah k prognóze, proto se stala jedním z kritérií stratifikačního systému systémové ALA vypracovaného na Mayo Clinic [Kristen, 2010; Dispenzieri, 2003; Dispenzieri, 2004b]. Přetrvávání zvýšené hladiny TnT signalizuje pokračující ztrátu kardiomyocytů, zato účinná terapie je spojena s různě

významným poklesem. Rovněž hladina NT-proBNP má prognostický a stratifikační potenciál (> 332 ng/l) a při jeho normální hladině je amyloidová kardiomyopatie prakticky vyloučena [Dispenzieri, 2004b; Palladini, 2003]. Vzhledem k tomu, že při účinné léčbě dochází k poklesu hladin obou srdečních biomarkerů, jsou používána jako kritéria pro hodnocení orgánové kardiologické remise [Comenzo, 2012]. Limitací stanovení NT-proBNP je přetrvávání zvýšených hladin při terapii imunomodulačními léky (IMiDy) a stejně jako v případě TnT jsou i hladiny NT-proBNP ovlivněny případnou renální nedostatečností [Dispenzieri, 2010b]. Proto se v této situaci jeví jako výhodnější stanovení samotného BNP (*brain natriuretic peptide*), který není renální nedostatečností ovlivněn. Vzhledem k tomu, že metoda stanovení není standardizovaná, je nutné použít pro monitoraci stavu vždy stejnou laboratoř [Palladini, 2012].

**Paraklinická vyšetření.** Mezi základní a neopomenutelná vyšetření u ALA patří elektrokardiografické vyšetření (EKG). V případě pokročilé amyloidové kardiomyopatie je typickým nálezem snížená voltáž v končetinových svodech < 5 mm a obraz QS ve svodech V<sub>1-3</sub>

(tzv. obraz pseudoinfarktu), poměrně častým nálezem je záchyt arytmií či AV blokády [Fikrle, 2013; Murtagh, 2005]. Stěžejním vyšetřením v diagnostice a sledování srdečního postižení při amyloidóze je echokardiografie a MR (kap. 4.2.3 Zobrazovací techniky u systémové AL amyloidózy). Endomyokardiální biopsie (EMB) je indikována v případě podezření na srdeční amyloidózu při negativitě necílené biopsie. Stejně tak lze zvážit provedení EMB při přítomnosti atypických faktorů, např. arteriální hypertenzi či šíři interventrikulárního septa > 12 mm. O závažnosti postižení vegetativního nervového systému může do jisté míry informovat test variability srdeční frekvence (Ewingův test) [Reyners, 2002].

### 5.2.2 Diagnostika amyloidové nefropatie

Ledviny jsou v případě systémové ALA nejčastěji postiženým orgánem (50–80 %) projevujícím se v úvodu nápadnou proteinurií, případně i vzestupem sérového kreatininu. Neselektivní proteinurie dosahuje většinou intenzity nefrotického syndromu (NS) (2,5 až 30 g/24 hod.), kdy většinu tvoří albumin. Nezbytnou součástí vyšetření je nejen standardní, ale i imuno-fixace (IFE) moči zaměřená na detekci Mlg a VLŘ, tj. Benceovu-Jonesovu bílkovinu. Laboratorní vyšetření musí obsáhnout i ostatní atributy NS, včetně detekce hyperlipoproteinemie a dalších obvyklých komplikací. Minimální proteinurie se vyskytuje pouze v případech, kdy depozita amyloidu jsou omezena na tubuly, intersticiu a cévní složku ledvinové tkáně.

**Glomerulární filtrace (GF).** Vyšetření GF je standardním vyšetřením, neboť u amyloidové nefropatie dochází k jejímu rychlému poklesu s častým vývinem ESRD (*end-stage renal disease*) [Dember, 2010]. I když rychlost poklesu GF je u ALA individuálně značně odlišná, u většiny nemocných postupně stále klesá zejména v případě prevalence glomerulárních amyloidových depozit nad depozity v tubulointersticiální oblasti. V pozdní fázi nemoci lze zaznamenat v důsledku poškození cévní stěny a zvýšené propustnosti bazální membrány glomerulu mikroskopickou hematurii. I v případě ledvin platí, že porucha orgánové funkce závisí především na toxicitě fibrilárních prekurzorů, tj. prekurzorových proteinů (amyloidogenních VLŘ) a jejich oligomerů než na rozsahu amyloidových depozit [Snanoudj, 2004; Dember, 2010]. Při hodnocení poklesu GF je nutné zohlednit i pokles prokrvení ledvin způsobený snížením srdečního výkonu, poklesem krevního tlaku a intravaskulárního objemu krve, závažností autonomní dysfunkce či předchozí aplikací kontrastní látky. K akutnímu, obvykle jen přechodnému, snížení GF s prohloubením retence dusíkatých katabolitů vy-

žadujícím dialyzační léčbu dochází asi u 20 % nemocných po vysokodávkované léčbě následované autologní transplantací, ale třeba i po léčbě lenalidomidem. Při hodnocení výsledku vyšetření GF je nutné počítat s okolnostmi, že dosažení hematologické remise s potlačením produkce amyloidogenních LŘ vede obvykle pouze ke stabilizaci než ke zlepšení renální funkce. Vyšetření GF v klinické praxi má v případě systémové ALA určité úskalí, neboť hladina kreatininu v séru může v případě ztráty svalové tkáně převyšovat stupeň snížení GF. Je nutné počítat s jistou nepřesností výpočtu GF s pomocí clearance kreatininu i Cockcroftovy-Gaultovy rovnice, neboť v případě NS je hodnocení objemu svalové hmoty nepřesné. V hraničních situacích lze využít vyšetření GF s pomocí cystatinu a radionuklidových metod.

**Tubulární funkce, sonografie a biopsie ledviny.** Vyšetření tubulárních funkcí je plně indikováno vzhledem k relativně častému výskytu funkčních tubulárních poruch, avšak úplný obraz Fanconioho syndromu (postižení proximálního tubulu) nebo nefrogenního typu diabetes insipidus (postižení distálního tubulu) je spíše výrazem současné koincidence s MM [Ryšavá, 2013]. Součástí základního diagnostického algoritmu je i sonografie ledvin, neboť u většiny nemocných se setkáváme v důsledku renální depozice amyloidu se symetrickým zvětšením a změnou echogenity [Krejčí, 2011]. V případě absence pozitivit necílené biopsie je rozhodnutím volby cílená biopsie ledviny, nejčastěji dominantně postiženého parenchymatózního orgánu, vyznačující se 90–95% záchytem amyloidu a umožňující přesné rozpoznání umístění depozit a charakteru disrupce architektury ledvinové tkáně [Ryšavá, 2013].

### 5.2.3 Kritéria postižení ostatních orgánů u AL amyloidózy

V rámci systémové AL amyloidózy lze vedle dominantně postižených ledvin a srdce odhalit i postižení dalších orgánů a orgánových systémů:

**Nervový systém.** Zde se postižení projevuje přítomností distální symetrické, senzomotorické periferní neuropatie DKK a postižením autonomního nervového systému. Rozpoznání distální smíšené periferní neuropatie DKK je založené na rozboru klinického obrazu (viz kap. 3.2.3 Periferní a autonomní neuropatie) a pečlivém neurologickém vyšetření doplněném o EMG, i když jeho nedostatkem je poměrně nízká citlivost. Individuálně lze použít histologické vyšetření surálního nervu. Rozpoznání autonomní neuropatie je založeno především na rozboru klinického obrazu (viz kap. 3.2.3 Periferní a autonomní neuropatie), případně doplněném o testy používané ke zhodnocení vegetativní dysfunkce.

## AL AMYLOIDÓZA

Tab. 7 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>biopsie</b>	<p><b>nečilená</b> (podkožní tuk, rektum, slinná žláza) → <i>při negativitě</i> → <b>cílená</b> - dle dominantně postiženého orgánu (ledvina, myokard, játra)</p> <p>→ potvrzení přítomnosti amyloidu (metachromazie konžské červeně v polarizovaném světle)</p> <p>→ typizace amyloidu - <b>imunohistochemie/imunofluorescence/hmotnostní spektrometrie</b></p>
<b>biochemické vyšetření</b>	SPE + IFE + UPE + FLC
<b>vyšetření kostní dřeně</b>	<p>průkaz monoklonální plazmocelulární populace - imunohistochemie/průtoková cytometrie</p> <p>vyloučení asociace s MM, WM či NHL</p>
<b>orgánové postižení</b>	<p>ALP, CB-U/den, renální funkce</p> <p>EKG, ECHO, ev. MR myokardu</p> <p>UZ/CT břicha</p>

SPE - elektroforéza sérových proteinů, IFE - imunofixace, UPE - elektroforéza proteinů moči, FLC - stanovení sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu, MM - mnohočetný myelom, WM - Waldenströmová makroglobulinémie, NHL - non-Hodgkinův lymfom, ALP - alkalická fosfatáza, CB-U - proteinurie, EKG - elektrokardiografie, ECHO - echokardiografie, MR - magnetická rezonance, UZ - ultrazvukové vyšetření, CT - počítačová tomografie

**Gastrointestinální trakt (GIT).** Klinické projevy přímé infiltrace stěny zažívací trubice amyloidem vedoucí k poruše motility, erozivní amyloidové enteropatii či malabsorpci jsou indikací k endoskopickému vyšetření GIT s odběrem materiálu na histologické vyšetření. Podezření na postižení jater, vyznačující se vedle hepatomegalie ověřené sonograficky nebo pomocí CT (šíře > 15 cm) přítomností portální hypertenze se splenomegalií a více než 1,5násobkem zvýšené jaterní frakce alkalické fosfatázy (AF), je indikací k provedení biopsie jater.

**Postižení plic.** Jeho průkaz je založen na provedení konvenčního radiografického vyšetření plic, případně i vysoce citlivého HRCT (*high-resolution CT*) odhalujícího i jinak nerozpoznatelné postižení plic a pleury depozity amyloidu. V případě zmnožené retikulonodulární kresby (difuzní intersticiální amyloidóza), ložiskové léze (*coin lesion*, resp. amyloidom), pleurálního výpotku při postižení pleury může správné diagnóze napomoci transbronchiální nebo video-asistovaná torakoskopická biopsie. V odhalení depozit v bronchiálním stromu (tracheobronchiální amyloidóza) se uplatňuje bronchoskopie s odběrem materiálu na histologii a spirometrické vyšetření včetně vyšetření difuzní plicní kapacity.

**Postižení pohybového aparátu.** V případě postižení svalstva a kloubního systému (viz kap. 3.2.5 Postižení ostatních orgánů a tkání) lze využít vedle vyšetření svalových enzymů (kreatinkináza, myoglobin v séru) i MR a biopsii svalu, v případě amyloidové ar-

tropatie biopsii synovie či histologické vyšetření tkáně získané při operaci karpálního tunelu.

**Postižení krvetvorného a koagulačního systému.** Vyšetření krevního obrazu může odhalit anemii chronických chorob a zvýšení počtu krevních destiček. Koagulační vyšetření může zaznamenat zvýšení fragility kožních cév, prodlouženou krvácivost a aPTT spolu se sníženou hladinou faktoru X, ke které dochází v důsledku vazby tohoto koagulačního faktoru na amyloid [Mumford, 2000].

**Postižení ostatních orgánů a tkání.** Pro jeho potvrzení je vedle zhodnocení klinického obrazu (viz kap. 3.2.5 Postižení ostatních orgánů a tkání) vždy nutný odběr tkáně k histologickému vyšetření, např. excize svaloviny jazyka při makroglosii, biopsie kůže v případě kožních depozit amyloidu, histologie lymfatické uzliny při lymfadenomegalií.

### 5.3 Diagnostický algoritmus systémové AL amyloidózy

V klinické praxi lze přistupovat k nemocnému s podezřením na systémovou amyloidózu podle „diagnostického algoritmu“, zohledňujícího i další typy amyloidóz, než je ALA (tab. 7). Vždy je ale nutné splnit čtyři základní diagnostické kroky [Dispenzieri, 2012], tj.:

1. pomyslet na možnost ALA
2. potvrdit přítomnost amyloidózy s pomocí tkáňové biopsie
3. určit prekurzorový protein
4. posoudit rozsah orgánového postižení

## 6 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA SYSTÉMOVÉ AL AMYLOIDÓZY

V případě histologického průkazu amyloidózy je nutné odlišit systémové ALA od formy ložiskové a AL amyloidózy provázející MM nebo jiný B-lymfoproliferativní stav (kap. 8 Systémová AL amyloidóza a mnohočetný myelom). Ložiskový typ AL amyloidózy se vyznačuje jistou predilekční lokalizací, nepřítomností Mlg, normální hodnotou VLŘ v séru a nepřítomností monoklonální populace plazmocytů v kostní dřeni (kap. 10 Ložisková AL amyloidóza). Reaktivní AA amyloidóza navazuje na předchozí dlouhodobou přítomnost základního vyvolávajícího onemocnění (např. revmatoidní artritida), jsou zvýšeny hodnoty reaktantů akutní fáze a sérového amyloidu A (SAA), pozitivita imunohistologického vyšetření s použitím specifické monoklonální protilátky. Vzácný hereditární ATTR typ amyloidózy lze rozpoznat s pomocí vysoce specializovaných metod (DNA analýza, hmotnostní spektrometrie, imunoelektronová mikroskopie) a je nutné mít na paměti i možnou přítomnost Mlg (v 5–10 %) [Bird, 2004]. U nemocných v dlouhodobé dialyzační léčbě se ojediněle vyskytuje hemodialyzační ( $A\beta_2M$ ) amyloidóza. U starších mužů s dominantním postižením srdce a s projevy městnavé srdeční slabosti a/nebo poruchami rytmu je nutné pátrat po amyloidóze senilní. Musíme mít na paměti, že na možnost systémové ALA je nutné pomýšlet u všech jedinců s MGUS, a před stanovením definitivní diagnózy provést pečlivé vyšetření podle diagnostického algoritmu ALA, případně i opakovaně. Je nutné odlišit rovněž *monoclonal gammopathy of renal significance* (MGRS) provázející ojediněle MGUS s přítomností LŘ s vysokým nefrotoxickým potenciálem [Leung, 2012], ale i onemocnění s depozity lehkých řetězců (LCDD – *light chain deposition disease*) [Ščudla, 2012] nebo z depozice těžkých řetězců imunoglobulinu (HCDD – *heavy chain deposition disease*), případně i periferní neuropatii s přítomností Mlg [Bird, 2004]. Stejně jako u ALA jsou v případě LCDD postiženy nejčastěji ledviny (renální insuficience), méně časté je zvětšení jater s poruchou jaterní funkce a/nebo postižení srdce s projevy městnavé srdeční slabosti. Precizní zařazení zjištěné amyloidózy je nezbytné nejen z hlediska odlišné klinické manifestace, průběhu a prognózy jednotlivých typů, ale především z hlediska poskytnutí účelné, pro jednotlivé typy amyloidóz specifické, terapie [Falk, 1997; Ščudla, 2009].

## 7 PROGNOTICKÉ FAKTORY A KLINICKÁ STRATIFIKACE SYSTÉMOVÉ AL AMYLOIDÓZY

### 7.1 Prognostické faktory

Prognóza nemocných se systémovou ALA je variabilní, stále ale nepříznivá, a to zejména pokud nebyla včas zahájena adekvátní terapie [Kyle, 1997]. V historických studiích byl medián celkového přežití 15–18 měsíců, ale v případě nemocných se závažným postižením srdce manifestujícím se městnavou srdeční slabostí a/nebo synkopálními stavy pouze 4–6 měsíců [Kyle 1995a; Dispenzieri, 2010a]. Nemocní s projevy závažné amyloidové kardiomyopatie se vyznačují vysokým rizikem náhlé smrti [Certz, 1999, 2011]. V současnosti, díky časnější diagnóze a nesporným pokrokům v léčbě, se délka celkového přežití nemocných s ALA podstatně zlepšila a v posledním desetiletí dosáhla v 4letém odstupu od diagnózy dvojnásobku [Kumar, 2010]. Prognóza nemocných se systémovou ALA závisí zejména na dosažení rychlé suprese syntézy monoklonálních LŘ a na stabilizaci, případně zlepšení, srdeční funkce [Wechalekar, 2009].

Excelentními prediktory prognózy ALA jsou sérové hladiny solubilních srdečních biomarkerů (troponin T, troponin I, NT-proBNP a BNP) [Palladini, 2003; Dispenzieri, 2003, 2004b], které se staly východiskem prognostického stratifikačního systému systémové ALA (viz kap. 7.2 Klinická stratifikace). Hladiny NT-proBNP > 8500 ng/l spolu s nálezem hodnot systolického tlaku < 100 mm Hg identifikují nemocné s vysokým rizikem časného úmrtí [Wechalekar, 2013].

Významnými prognostickými ukazateli ALA jsou i charakteristiky plazmocelulárního klonu, jmenovitě stupeň plazmocytózy KD (> 10 %) či procento aberantních plazmocytů při použití multiparametrické průtokové cytometrie [Certz, 1989; Dispenzieri, 2010a; Paiva, 2011]. Nemocní s přítomností t(11; 14) mají horší prognózu, pokud jsou léčeni režimy na bázi bortezo-mibu, naopak profitují z léčby vysokodávkovaným melfalanem [Bochtler, 2015, 2016]. Nemocní se ziskem v oblasti 1q21 neprofitují z léčby kombinací melfalanu a dexamethasonu [Bochtler, 2014].

Vysoká hodnota dominantního VLŘ v séru a patologie  $\kappa/\lambda$  indexu vyšetřené v době stanovení diagnózy mají úzký vztah k prognóze [Dispenzieri, 2006]. Prognosticky příznivou skupinu tvoří nemocní s nízkou náloží VLŘ (dFLC < 50 mg/l) v době diagnózy. U těchto nemocných bývá menší procento a závažnost kardiálního postižení, naopak bývá častější renální postižení s vyšším

AL AMYLOIDÓZA

stupněm proteinurie. Nemocní se vyznačují delším celkovým přežitím [Dittrich, 2017; Milani, 2017].

Z ukazatelů vyšetřených po ukončení terapie je nejvýznamnější hloubka orgánové léčebné odezvy a hloubka hematologické odezvy, zejména dosažení kompletní remise (CR) založené na vymizení M-proteinu v séru a/ nebo v moči vyšetřeného IFE, normalizaci VLŘ v séru včetně indexu κ/λ a vymizení plazmocelulárního klonu v KD [Gertz, 2007].

7.2 Klinická stratifikace

V roce 2004 byl navržen stážovací systém rozdělující nemocné se systémovou AL amyloidózou na podkladě hodnot srdečních biomarkerů do tří stadií [Dispenzieri, 2004b], neboť závažnost postižení srdce je i u asymptomatických jedinců stěžejním prognostickým faktorem [Palladini, 2010b; Comenzo, 2012] (tab. 8).

Tab. 8 „Mayo Clinic“ stážovací systém systémové AL amyloidózy [Dispenzieri, 2004b]

<b>Skóre 1:</b> cTnT (μg/l) ≥ 0,035, cTnI ≥ 0,1 <b>nebo</b> NT-proBNP (ng/l) ≥ 332			
<b>Stadium</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>Celkové skóre</b>	0	1	2
zastoupení (%)	33	37	25
OS (měsíce)	26,4	10,5	3,5

cTnT – c-troponin, cTnI – i-troponin, NT-proBNP – N-terminální pro-brain natriuretický peptid (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), OS – celkové přežití (overall survival)

V roce 2012 byl na Mayo Clinic vypracován tzv. „revidovaný prognostický stážovací systém“ založený na hladinách cTnT, NT-proBNP a VLŘ v séru (tab. 9). To vedlo ve srovnání s původním stratifikačním systémem ke zlepšení hodnocení dlouhodobého prognostického výhledu u nemocných léčených standardní chemoterapií i ASCT [Gertz, 2011; Kumar, 2012].

Míra poškození srdce je prognosticky nejzávažnějším faktorem, který je nutné zohlednit i při stanovení intenzity léčby. U nemocných s vysokým kardiálním rizikem (troponin T > 0,06 ng/ml nebo NT-proBNP > 5000 pg/ml u nemocných s normální funkcí ledvin) není doporučeno provedení autologní transplantace

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

<b>Skóre 1:</b> cTnT (ng/ml) ≥ 0,025 <b>nebo</b> NT-proBNP (pg/ml) ≥ 1,800 <b>nebo</b> FLC-diff. (mg/l) ≥ 180				
<b>Stadium</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
<b>Celkové skóre</b>	0	1	2	3
zastoupení (%)	25	27	25	23
OS (měsíce)	94	43	14	6

Použití BNP (≥ 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-brain natriuretický peptid (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), FLC – volné lehké řetězce imunoglobulinu (free light chain), OS – celkové přežití (overall survival)

Tab. 10 Evropský stážovací systém pokročilého srdečního postižení při systémové AL amyloidóze [Wechalekar, 2013]

Mayo stadium III <b>plus</b> systolický tlak krve < 100 mm Hg (1 bod) <b>a/ nebo</b> NT-proBNP (ng/l) ≥ 8500 (1 bod)			
<b>Stadium</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>
<b>Celkové skóre</b>	0	1	2
OS (měsíce)	26	6	3

NT-proBNP – N-terminální pro-brain natriuretický peptid (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), OS – celkové přežití (overall survival)

z důvodu vysoké časně peritransplantační mortality [Gertz, 2016]. Proto byl navržen a validován Evropský stážovací systém pokročilého srdečního postižení [Wechalekar, 2013] (tab. 10).

8 SYSTÉMOVÁ AL AMYLOIDÓZA A MNOHOČETNÝ MYELOM

Dle míry infiltrace kostní dřene klonálními plazmocyty rozlišujeme nemocné s AL amyloidózou (< 10 % plazmocyty) a nemocné s mnohočetným myelomem a asociovanou AL amyloidózou (≥ 10 % plazmocyty). Někteří jedinci, u nichž se v průběhu sledování rozvinou příznaky systémové ALA, jsou dlouhodobě vedeni jako MGUS. U malé části nemocných s MGUS (~ 1 až 1,5 %/rok) dochází k vývinu systémové ALA, případně MM nebo WM, neboť jde ve všech případech o klonální proliferaci elementů plazmocelulární, případně lymfoplazmocytní linie [Kyle, 2010]. Současný výskyt systémové ALA a MM se pozoruje u 10–15 % nemocných [Fielder, 1986; Kyle, 1995b], ovšem systémová ALA je asi 10krát méně častá nežli MM. Asi u 1 % nemocných s nově diagnostikovaným symptomatickým i asymptomatickým MM lze cíleným vyšetřením rozpoznat asymptomatickou formu systémové ALA [Siragusa, 2011]. LŘ produkované maligními monoklonálními plazmocyty nabývají v důsledku polymerizace a částečné degradace v elementech monocytárně-makrofágového systému amyloidogenní potenciál. V klinické praxi diagnóza MM obvykle předchází nebo odpovídá době rozpoznání ALA. Z hlediska strategie léčby a hodnocení prognózy

je vždy nutné v této situaci rozhodnout, který stav je „dominantní“. Naopak výjimečně, v 0,4 %, dochází k manifestaci MM ve více než šestiměsíčním odstupu (odložená progresse) od diagnózy ALA, a to obvykle u relativně indolentních forem nemoci bez postižení srdce, ledvin a jater, vyznačujících se dlouhým průběhem [Rajkumar, 1998]. V této situaci je rozpoznání symptomatického MM založeno na přítomnosti anemie, > 30 % plazmocytů v KD, hyperkalcemii a bolestech skeletu s přítomností osteolytických lézí, ale i na odhalení dalších nálezů včetně cytogenetických změn, pozorovaných obvykle při maligní transformaci MGUS v MM [Alpers, 1986]. Na vývin ALA je nutné vždy pomýšlet především v případě výskytu projevů, které obvykle nepatří do klinického obrazu MM, např. závažné postižení srdce s projevy restriktivní kardiomyopatie, syndrom karpálního tunelu, makroglosie, nefrotický syndrom, projevy zejména autonomní neuropatie, nález kožních ložisek amyloidu aj. (kap. 3 Klinický obraz systémové AL amyloidózy). V případě přítomnosti plně vyjádřených projevů amyloidové kardiomyopatie je prognóza nemocných se současným MM značně nepříznivá, s celkovým přežitím ~ 9 měsíců [Madan, 2010]. Při nepřítomnosti závažného postižení srdce nebo jiného parenchymatózního orgánu je možná dobrá odezva k chemoimunoterapii s dosažením délky přežití obdobné, jako je tomu u samotného MM [Fielder, 1986].

## 9 DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU AL AMYLOIDÓZY

- **Systémová AL amyloidóza je vzácné hematologické onemocnění patřící mezi monoklonální gamapatie**
- **Optimální péče o nemocné s ALA je založena na časně diagnóze s vyhodnocením závažnosti orgánového postižení, účinné terapii zaměřené zejména na snížení produkce amyloidogenních lehkých řetězců a léčbě podpůrné.**
- **V 12-20 % je asociována s jinou formou monoklonální gamapatie či B-lymfoproliferativního onemocnění.**
- **Amyloidóza musí být vždy histologicky verifikována spolu s potvrzením AL typu amyloidu.**
- **Podkladem onemocnění je depozice amyloidu v orgánech a tkáních, což vede k jejich funkčnímu postižení, ev. selhání. Pečlivé posouzení orgánového postižení je základním pilířem diagnostiky a stratifikace nemocných.**
- **Detekce a kvantifikace monoklonálního imunoglobulinu a zejména hladin volných lehkých řetězců patří mezi stěžejní aspekty diagnostiky a sledování nemocných se systémovou ALA.**

## POUŽITÁ LITERATURA PRO DIAGNOSTICKOU ČÁST

1. Adam Z, Ščudla V. Klinické projevy a diagnostika AL amyloidózy a některých dalších typů amyloidóz. Vnitř. Lék. 2001; 47: 36–45.
2. Adam Z, Elleder M, Moulis M, et al. Přínos PET-CT vyšetření pro rozhodování o léčbě lokalizované nodulární formy plicní AL-amyloidózy. Vnitř. Lék. 2012; 58: 241–252. (Adam 2012a)
3. Adam Z, Stork M, Pour L, et al. Výsledky léčby AL-amyloidózy léčebnými režimy obsahujícími bortezomib, dexametazon a dále cyklofosfamid anebo doxorubicin. Vnitř. Lék. 2012; 58: 896–903. (Adam 2012b)
4. Alpers CE, Cotran RS. Neoplasia and glomerular injury. Kidney Int 1986; 30: 465–470.
5. Arbustini E, Verga L, Concardi M, et al. Electron and immuno-electron microscopy of abdominal fat identifies and characterizes amyloid fibrils in suspected cardiac amyloidosis. Amyloid 2002; 9: 108–114.
6. Bijzet J, Van Gameren II, Muller Kobold AC, et al. Heavy/light chain analysis can replace IFE in an algorithm utilizing Free light chain and urinary protein electrophoresis for identification of AL amyloidosis patients. Presented at XIII International Symposium on Amyloidosis 2012.
7. Bird J. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. Br J Haematol 2004; 125: 681–700.
8. Bohle A, Wehrmann R, Eissele R, et al. The long-term prognosis of AA and AL renal amyloidosis and the pathogenesis of chronic renal failure in renal amyloidosis. Path Res Pract 1993; 189: 316–321.
9. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone. Amyloid 2014; 21(1): 9–17.
10. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz Ch, et al. Translocation t(11; 14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. J Clin Oncol 2015; 33: 1371–1378.
11. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz Ch, et al. Prognostic impact of cytogenetic aberrations in AL amyloidosis after high-dose melphalan: a long-term follow up. Blood 2016; 128(4): 594–602.
12. Bradwell AR. Serum free light chain analysis (plus Hevylite) 7<sup>th</sup>. ed. Birmingham: The Binding Site Ltd, 2015; 296–314.
13. Chyra Kufova Z, Sevcikova T, Januska J, et al. Newly designed 11-gene panel reveals first case of hereditary amyloidosis captured by massive parallel sequencing. J Clin Pathol 2018; 71(8): 687–694.
14. Collins A, Smith R, Stone J. Classification of amyloid deposits in diagnostic cardiac specimens by immunofluorescence. Cardiovasc Pathol 2009; 18: 205–216.
15. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. Leukemia 2012; 26: 2317–2325.
16. Comenzo RL, Wally J, Kica G, et al. Clonal immunoglobulin light chain variable region germline gene use in AL amyloidosis: association with dominant amyloid-related organ involvement and survival after stem cell transplantation. Br J Haematol 1999; 106: 744–751.
17. Dember LM. Renal amyloidosis. In: Gertz MA, Rajkumar SV. Amyloidosis: diagnosis and treatment, 1<sup>st</sup> ed. New York: Springer Science 2010; 129–143.

## AL AMYLOIDÓZA

18. Dinner S, Witteles W, Witteles R, et al. M. The prognostic value of diagnosing concurrent multiple myeloma in immunoglobulin light chain amyloidosis. *Br J Haematol* 2013; 161: 367–372.
19. Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003; 361: 1787–1789.
20. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104: 1881–1887. (Dispenzieri 2004a)
21. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: A staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3751–3757. (Dispenzieri 2004b)
22. Dispenzieri A, Lacy MQ, Katzmann JA, et al. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2006; 107: 3378–3383.
23. Dispenzieri A. Assessing response and prognosis in AL amyloidosis. In: Gertz MA, Rajkumar SV. *Amyloidosis: diagnosis and treatment*, 1<sup>st</sup> ed. New York: Springer Science 2010, 77–93. (Dispenzieri 2010a)
24. Dispenzieri A, Dingli D, Kumar SK, et al. Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. *Am J Hematol* 2010; 85: 757–759. (Dispenzieri 2010b)
25. Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi F. What do I need to know about immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis? *Blood Rev* 2012; 26: 137–154.
26. Dittrich T, Bochtler T, Kimmich Ch, et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have excellent prognosis. *Blood* 2017; 130(5): 632–642.
27. D'Souza A, Theis J, Quint P, et al. Exploring the amyloid proteome in immunoglobulin-derived lymph node amyloidosis using laser microdissection/tandem mass spectrometry. *Am J Hematol* 2013; 88: 577–580.
28. Dogan A. Amyloidosis: Insights from Proteomics. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2017; 12(1): 277–304.
29. Esplin BL, Gertz MA. Current trends in diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cardiol* 2013; 38: 53–96.
30. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *New Engl J Med* 1997; 337: 898–909.
31. Fielder K, Durie BGM. Primary amyloidosis associated with multiple myeloma. *Am J Med* 1986; 80: 413–418.
32. Fikrle M, Paleček T, Kuchyňka P, et al. Cardiac amyloidosis: A comprehensive review. *Cor et Vasa* 2013; 55(1): e60–75.
33. Fikrle M, Paleček T, Mašek M, et al. The diagnostic performance of cardiac magnetic resonance in detection of myocardial involvement in AL amyloidosis. *Clin Physiol Funct Imaging* 2016; 36: 218–224.
34. Georgiades CS, Neyman EG, Barish MA, et al. Amyloidosis: review and CT manifestation. *Radiographics* 2004; 24: 405–416.
35. Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. The plasma cell labeling index: a valuable tool in primary systemic amyloidosis. *Blood* 1989; 74: 1108–1111.
36. Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR, et al. Beta2-microglobulin predicts survival in primary systemic amyloidosis. *Am J Med* 1990; 89: 609–614.
37. Gertz MA, Greipp PR, Kyle RA. Classification of amyloidosis by the detection of clonal excess of plasma cells in the bone marrow. *J Lab Clin Med* 1991; 118: 33–39.
38. Gertz MA, Kyle RA. Amyloidosis: prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 124–138.
39. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis: recognition, confirmation, prognosis, and therapy. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 490–494.
40. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International symposium on amyloid and amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79: 319–328.
41. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Transplantation for amyloidosis. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 136–141.
42. Gertz MA, Hayman SR. Immunoglobulin light chain amyloidosis. In: Rajkumar SV, Kyle RA. *Treatment of multiple myeloma and related disorders*. Cambridge: Cambridge University Press 2009; 112–128.
43. Gertz MA, Rajkumar SV. *Amyloidosis, contemporary hematology*. Springer Science+Business Media, LLC 2010; 33–48.
44. Gertz MA et Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid* 2010; 17: 48–49.
45. Gertz MA, Buadi FK, Hayman SR, et al. Immunoglobulin D amyloidosis: a distinct entity. *Blood* 2012; 119(1): 44–48.
46. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; 86: 181–186.
47. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2016; 91: 948–956.
48. Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, et al. Guidelines on diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Brit J Hematol* 2015; 168: 207–218.
49. Hassan W, Al-Sergani H, Mourad W, et al. Amyloid heart disease. *Tex Heart Inst J* 2005; 32: 178–184.
50. Hawkins PN. Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 649–655.
51. Hosch W, Kristen AV, Libicher M, et al. Late enhancement in cardiac amyloidosis: correlation of MRI enhancement pattern with histopathological findings. *Amyloid* 2008; 15: 196–204.
52. Howie AJ, Brewer DB, Howell D, et al. Physical basis of colors seen in Congo red-stained amyloid in polarized light. *Lab Invest* 2008; 88: 232–242.
53. Jelinek T, Bezdekova R, Zatopkova M, et al. Current applications of multiparameter flow cytometry in plasma cell disorders. *Blood Cancer J* 2017; 7: e617.
54. Jelinek T, Kryukova E, Kufova Z, Kryukov F, Hajek R. Proteasome inhibitors in AL amyloidosis: focus on mechanism of action and clinical activity. *Hematol Oncol* 2017; 35(4): 408–419.
55. Jelinek T, Kufova Z, Hajek R. Immunomodulatory drugs in AL amyloidosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 99: 249–260.

56. Kapoor P, Thenappan T, Singh E, et al. Cardiac amyloidosis: A practical approach to diagnosis and management. *Am J Med* 2011; 124: 1006–1015.
57. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, et al. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem* 2005; 51: 878–881.
58. Kovářová L, Varmužová T, Žarbochová P, et al. Flow cytometry in monoclonal gammopathies. *Klin Onkol* 2011; 24(Suppl): S24–S29.
59. Koyama J, Falk RH. Prognostic significance of strain doppler imaging in light-chain amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2010; 3: 333–342.
60. Krejčí K, Zdražil J, Tichý T. Nefropatie v ultrazvukovém a histologickém obraze. 1. vydání. Praha: Maxdorf Jessenius 2011; 186.
61. Kristen AV, Giannitsis E, Lehrke S, et al. Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by the high-sensitivity troponin T assay. *Blood* 2010; 116: 2455–2461.
62. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Improved survival in light chain amyloidosis. *Amyloid* 2010; 17(Suppl 1): 89–95.
63. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012; 30: 989–995.
64. Kyle RA, Greipp PR, O'Fallon WM. Primary systemic amyloidosis: multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases. *Blood* 1986; 68: 220–224.
65. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted county, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79: 1817–1822.
66. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical features in 474 and laboratory cases. *Semin Hematol* 1995; 32: 45–59. (Kyle 1995a)
67. Kyle RA. Multiple myeloma and other plasma cell disorders. In: Hofman R, Bentz EJ Jr, Shattil SJ, et al. *Hematology: basic principles and practice*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone 1995; 1354–1374. (Kyle 1995b)
68. Kyle RA, Gertz MA, Greip PR, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *New Engl J Med* 1997; 336: 1202–1207.
69. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. 2010; 24(6): 1121–1127.
70. Kyriakides T, Marques B, Panousopoulos A, et al. Amyloid myopathy: evidence for mechanical injury to the sarcolemma. *Clin Neuropathol* 2002; 21: 145–148.
71. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *New England J Med* 2002; 346: 1786–1791.
72. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003; 122: 78–84.
73. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012; 120(22): 4292–4295.
74. Loo D, Mollee PN, Renaut P, Hill MM. Proteomics in molecular diagnosis: typing of amyloidosis. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 754109.
75. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 111: 186–193.
76. Maceira AM, Prasad SK, Hawkins PN, et al. Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 54–59.
77. Madan S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Clinical features and treatment response of light chain (AL) amyloidosis diagnosed in patients with previous diagnosis of multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 232–236.
78. Mann M, Hendrickson RC, Pandey A. Analysis of proteins and proteomes by mass spectrometry. *Annual Review of Biochemistry* 2001; 70(1): 437–473.
79. Maisnar V, Tichý M, et al. Monoklonální imunoglobuliny – výskyt, význam a možnosti jejich průkazu. 1. vydání. Hradec Králové: Nucleus 2012; 125.
80. Marcus A, Sadimin E, Richardson M, et al. Fluorescence microscopy is superior to polarized microscopy for detecting amyloid deposits in Congo red-stained trephine bone marrow biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2012; 138: 590–593.
81. Merlini G. AL amyloidosis: diagnosis and prognosis. *Haematologica* 2007; 92(Suppl 2): 58–59.
82. Milani P, Basset M, Russo, et al. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. *Blood* 2017; 130(5): 625–631.
83. Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with amyloidosis. *Br J Haematol* 2000; 110: 454–460.
84. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol* 2005; 95: 535–537.
85. Nasr SH, Galgano SJ, Markowitz GS, et al. Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections: a valuable salvage technique for renal biopsies. *Kidney Int* 2006; 70: 2148–2151.
86. Paiva B, Vídriales MB, Pérez JJ, et al. The clinical utility and prognostic value of multiparameter flow cytometry immunophenotyping in light-chain amyloidosis. *Blood* 2011; 117: 3613–3616.
87. Palecek T, Fikrlé M, Nemeček E, et al. Contemporary treatment of amyloid heart disease. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 491–506.
88. Palladini G, Malamani G, Co F, et al. Holter monitoring in AL amyloidosis: prognostic implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 1228–1233.
89. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2440–2445.
90. Palladini G, Lavatelli F, Russo P, et al. Circulating amyloidogenic free light chain and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. *Blood* 2006; 107: 3854–3858.

## AL AMYLOIDÓZA

91. Palladini G, Merlini S, Merlini G. Imaging of systemic amyloidosis. In: Gertz MA, Rajkumar SV: Amyloidosis: diagnosis and treatment. Springer Science and Business Media, LLC 2010; 15–32. (Palladini 2010a)
92. Palladini G, Gertz MA, Kumar S, et al. Validation of the criteria of response to treatment in AL amyloidosis. *Blood* 2010; 116: 1364a. (Palladini 2010b)
93. Palladini G, Foli A, Milani P, et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol* 2012; 87: 465–471.
94. Palladini G, Barassi A, Klersy C, et al. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predict survival in AL amyloidosis. *Blood* 2010; 116: 3426–3430. (Palladini 2010c)
95. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1076–1084.
96. Pepys M. Amyloidosis. *Ann Rev Med* 2006; 57: 223–241.
97. Pika T, Hegenbart U, Flodrova P, Maier B, Kimmich C, Schönland SO. First report of ibrutinib in IgM-related amyloidosis: few responses, poor tolerability, and short survival. *Blood* 2018; 131(3): 368–371.
98. Pika T, Vymětal J, Metelka R, et al. Postižení srdce při AL amyloidóze. *Interní Med* 2008; 10: 466–469.
99. Piper C, Butz T, Farr M, Faber L, et al. How to diagnose cardiac amyloidosis early: impact of ECG, tissue doppler echocardiography, and myocardial biopsy. *Amyloid* 2010; 17: 1–9.
100. Quarta CC, Kruger JL, Falk RH. Cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012; 126: 178–182.
101. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer* 1998; 82: 1501–1505.
102. Rajkumar SV, Gertz MA. Advances in the treatment of amyloidosis. *New Engl J Med* 2007; 356: 2413–2415.
103. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update to diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; 86: 57–62.
104. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2011; 4: 659–670.
105. Reyners AKL, Hazenberg BPC, Reitsma WD, et al. Heart rate variability as a predictor of mortality in patients with AA and AL amyloidosis. *Eur Heart J* 2002; 23: 157–161.
106. Ruberg FL, Appelbaum E, Davidoff R, et al. Diagnostic and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in light-chain cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2009; 103: 544–549.
107. Ryšavá R. Systémové amyloidózy a jejich léčba. Praha: Maxdorf Jessenius 2013; 124.
108. Sanchorawala V, Skinner M, Quillen K, et al. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation. *Blood* 2007; 110: 3561–3563.
109. Seldin DC, Sanchorawala V. Adapting to AL amyloidosis. *Haematologica* 2006; 91: 1591–1595.
110. Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood* 2012; 119: 488–493.
111. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016; 23(4): 209–213.
112. Siragusa S, Morice W, Gertz MA, et al. Asymptomatic immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) at the time of diagnostic bone marrow biopsy in newly diagnosed patients with multiple myeloma and smoldering myeloma. A series of 144 cases and review of the literature. *Ann Hematol* 2011; 90: 101–106.
113. Snanoudj R, Durrbach A, Gauthier E, et al. Changes in renal function in patients with familial amyloid polyneuropathy treated with orthotopic liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1779–1785.
114. Steusloff K, Röcken C, Saeger W. Basement membrane proteins and apolipoprotein E in growth hormone secreting adenomas and their correlation to amyloid: an immunoelectron microscopic study. *Endocr Pathol* 2000; 11: 49–56.
115. Ščudla V, Pika T. Současné možnosti diagnostiky a léčby systémové AL-amyloidózy. *Vnitř. Lék.* 2009; 55(Suppl 1): 77–87.
116. Ščudla V, Minařík J, Pika T. Nemoc z ukládání lehkých řetězců imunoglobulinu (light chain deposition disease). *Vnitř. Lék.* 2012; 58: 38–43.
117. Theis JD, Dasari S, Vrana JA, et al. Shotgun-proteomics-based clinical testing for diagnosis and classification of amyloidosis. *J Mass Spectrometry* 2013; 48(10): 1067–1077.
118. Vacek Z. Histologie a histologická technika. Praha: Avicenum 1988; 376–378.
119. Vávrová J, Tichý M, Maisnar V, et al. Stanovení volných lehkých řetězců a Hevylite u monoklonálních gamapatií. In: Maisnar V, Tichý M, a kol. Monoklonální imunoglobuliny – výskyt, význam a možnosti jejich průkazu. 1. vydání. Hradec Králové: Nucleus 2012; 55–60.
120. Vrana J, Gamez J, Madden B, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009; 114: 4957–4959.
121. Vrana J, Theis J, Dasari S, et al. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. *Haematologica* 2014; 99: 1239–1247.
122. Warsame R, Kumar SK, Gertz MA, et al. Abnormal FISH in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis is a risk factor for cardiac involvement and death. *Blood Cancer J* 2015; 5: e310.
123. Wechalekar AD, Lachmann HL, Goodman JB, et al. AL amyloidosis associated with IgM paraproteinemia: clinical profile and treatment outcome. *Blood* 2008; 112: 40009–40016.
124. Wechalekar AD, Offer M, Gillmore JD, et al. Cardiac amyloidosis, a monoclonal gammopathy and a potentially misleading mutation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 128–133.
125. Wechalekar A, Faint J, Bradwell S, et al. Significance of abnormal serum immunoglobulin heavy/light chain ratios (Hevylite) in 294 patients with systemic AL amyloidosis. *Haematologica* 2011; 96: 392–398.
126. Wechalekar AD, Schönland SO, Kastiris E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013; 121: 3420–3427.

## 10 LOŽISKOVÁ AL AMYLOIDÓZA

### 10.1 Etiopatogeneze, diagnostika a klinický obraz

Ložisková ALA se vyznačuje pouze lokální depozicí amyloidu bez známek systémového výskytu. Amyloid je deponován pouze v místě syntézy amyloidogenního proteinu, tj. v oblasti ložiskového nahromadění monoklonálních plazmocytů, přičemž prekurzorové amyloidogenní LŘ nejsou transportovány do krevního řečiště. Existují však i příklady terčové depozice cirkulujícího Mlg u systémové ALA ve specifickém orgánu v důsledku „tkáňového tropismu“ [Benson, 1995]. Incidence ložiskové AL amyloidózy odpovídá 10–20 % všech ALA a vyskytuje se především v 6. a 7. životní dekádě [Kyle, 1975]. I když byla odkryta již řada patofyziologických mechanismů, její etiologie není doposud vyřešena. Amyloidogenní LŘ jsou vytvářeny populací klonálních plazmocelulárních nebo lymfoplazmocytárních elementů obklopujících formou nodulárních nebo difuzních infiltrátů ložiska amyloidu [Hamidi, 1999]. U většiny případů nelze zachytit Mlg v séru a/nebo v moči, stejně tak ani zvýšení hladin VLŘ. Ložisková amyloidóza se v naprosté většině případů vyznačuje imunohistochemickou příslušností k AL typu. AA i transthyretinový typ amyloidu se objevují v ložiskové formě velmi vzácně, např. výjimečné ložiskové postižení hrtanu v případě hereditární systémové amyloidózy v rámci varianty apolipoproteinu AI. Lokalizovaná ALA se vyskytuje nejčastěji v oblasti horních dýchacích cest, zejména v nazofaryngu, v urogenitální oblasti a v kůži, je ale známo i postižení orbity, GIT, páteře, prsů a dalších měkkých tkání, zcela vzácně ve formě kostních lézí v oblasti páteře. Při objevení amyloidového ložiska je nutné nejprve vyloučit příslušnost k systémové formě ALA. Klinický průběh je většinou benigní a projevuje se lokálními příznaky, ojediněle však může vyústit v závažné narušení funkce postiženého orgánu. Postižení laryngu včetně hlasových vazů se projevuje vedle lokálního krvácení především dysfonií, ojediněle i obstrukcí s projevy inspirační dechové tísně včetně stridoru. K objasnění rozsahu procesu je nezbytná laryngoskopie s odběrem materiálu na histologické vyšetření, případně CT vyšetření [Ma, 2005]. Postižení hrtanu se projevuje přítomností difuzních subepiteliálních depozit (difuzní typ) nebo diskretních či polypoidních nodulárních depozit (nodulární typ). Ložisková amyloidóza spojivek bývá zaměňována za maligní lymfom. V případě postižení uropoetického systému jde téměř výhradně o projev ložiskové, nikoliv systémové, ALA. Může být postižena ledvinová pánvička, močůvod, močový měchýř, uretra a jde prakticky bezvýhradně o projev ložiskové, nikoliv systémové, AL

amyloidózy. V klinickém obraze může dominovat vedle známek dysurie a recidivujících zánětů makroskopická hematurie. Diagnóza ložiskové ALA je založena na urologickém vyšetření včetně biopsie a CT-urografie. Kožní a podkožní depozita amyloidu se projevují ve formě makulárních pigmentových eflorescencí, papulárních a nodulárních útvarů v oblasti zad, hrudníku, šíje a rtů, a mohou perzistovat řadu let bez jakékoliv změny. Ložisková depozita amyloidu se mohou rovněž vyskytovat i v tkáni extramedulárního plazmocytomu, karcinomu nasopharyngu, prsu, močového měchýře a medulárního karcinomu štítné žlázy [Munichor, 2000; Chiang, 2013; Gupta, 2012].

Klinický obraz ložiskové AL amyloidózy, její průběh, prognóza a léčba se zcela zásadně liší od formy systémové, proto je před stanovením definitivní diagnózy nutné pečlivé rozlišení obou stavů. Přejít ložiskové ALA ve formu systémovou je velmi vzácný a byl popsán jen raritně [Paccalin, 2005].

### 10.2 Léčba ložiskové AL amyloidózy

V případě místních projevů ložiskové ALA se uplatňuje opakované chirurgické odstranění a mikroabraze místních ložiskových mas v rámci laryngoskopie a bronchoskopie s eventuální dilatací a případným zavedením silikonového stentu. Velmi příznivé zkušenosti jsou zejména v laryngeální oblasti s použitím Nd:YAG (neodymium-doped yttrium aluminum garnet) nebo CO<sub>2</sub> laseru vedoucí k dlouhodobé stabilizaci procesu [Motta, 2003; Kurrus, 1998]. V případě tracheobronchiální amyloidózy způsobující závažné zúžení dýchacích cest s výraznou inspirační dechovou tísní je nutná tracheotomie. Vzhledem k radiosenzitivitě plazmocelulárních elementů a tím i možnosti lokálního potlačení produkce amyloidogenních LŘ lze individuálně úspěšně využít zevní ložiskovou aktinoterapii formou 10 až 12 frakcí v celkové dávce 20–45 Gy. Té zpravidla předchází lokální odstranění amyloidových mas [Kalra, 2001; Kurrus, 1998; Neuner, 2012]. V případě postižení močových cest lze vedle transuretrální resekce vyzkoušet i rozpuštění fibril amyloidu opakovanou instilací dimetylsulfoxidu do močového měchýře a u malých lézí ošetření laserem. U kožních forem se vedle chirurgické excize a ošetření laserem může uplatnit intralezionální aplikace kortikosteroidů a dermabraze. Systémová chemoterapie včetně léčby kortikosteroidy se pro svou neúčinnost u ložiskové ALA nedoporučuje [Bird, 2004; Dominguez, 1996]. Ložisková ALA je v podstatě nevléčitelná, a většinou proto vyžaduje opakovanou lokální léčbu. Přestože má ve srovnání se systémovou ALA mnohem příznivější prognózu, je i ložisková ALA provázána významnou

## AL AMYLOIDÓZA

morbidity, která závisí na závažnosti postižení a orgánové lokalizaci [Buadi, 2010].

### POUŽITÁ LITERATURA

1. Benson MD. Amyloidosis. In: Scriver CR, et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill 1995; 4159–4191.
2. Bird J. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. Br J Haematol 2004; 125: 107–137.
3. Buadi F. Localized amyloidosis. In: Gertz MA, Rajkumar SV. Amyloidosis: diagnosis and treatment. 1<sup>st</sup> ed. New York: Springer Science 2010; 95–106.
4. Dominguez W, Weinberg P, Claros P, et al. Primary localized nasopharyngeal amyloidosis. A case report. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1996; 36: 61–67.
5. Gupta P, Hanamshetti S, Kulkarni JN. Primary amyloidosis with high grade transitional cell carcinoma of bladder. J Cancer Res Ther 2012; 8(2): 297–299.
6. Hamidi AK. Organ-specific (localized) synthesis of Ig light chain amyloid. J Immunol 1999; 162: 556–560.
7. 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. Case Rep Radiol 2013; 2013: 190856.
8. Kalra S. External-beam radiation therapy in the treatment of diffuse tracheobronchial amyloidosis. Mayo Clin Proc 2001; 76: 853–856.
9. Kurrus JA, Hayes JK, Hoidal JR. Radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis. Chest 1998; 114: 1489–1492.
10. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. Medicine (Baltimore) 1975; 54: 271–299.
11. 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: 215–218.

12. Motta G, et al. CO (2)-laser treatment of laryngeal amyloidosis. J Laryngol Otol 2003; 117: 647–650.
13. Munichor M, et al. Localized amyloidosis in nasopharyngeal carcinoma diagnosed by fine needle aspiration and electron microscopy. A case report. Acta Cytol 2000; 44: 637–638.
14. Neuner GA, Badros AA, Meyer TK, et al. Complete resolution of laryngeal amyloidosis with radiation treatment. Head Neck 2012; 34: 748–752.
15. Paccalin M. Localized amyloidosis: a survey of 35 French cases. Amyloid 2005; 12: 239–245.

### 11 CÍLE LÉČBY A HODNOCENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI U AL AMYLOIDÓZY

**Cílem léčby AL amyloidózy je eliminace produkce amyloidogenních lehkých řetězců klonálními plazmocytů. Redukce, resp. eliminace, nálože amyloidogenních lehkých řetězců a současně produkující klonální plazmocelulární populace je podmínkou dosažení hematologické remise onemocnění. Dosažení hematologické remise onemocnění je předpokladem pro dosažení orgánových léčebných odpovědí při postižení jednotlivých orgánových systémů, tedy zlepšení jejich funkce a prodloužení přežití nemocných [Merlini, 2006]. Palladini et al. definoval velmi dobrou parciální remisi (VGPR) onemocnění jako minimální míru hematologické léčebné odpovědi, která by měla být léčbou dosažena (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B) [Palladini, 2012a].**

Tab. 11 Definice hematologických léčebných odpovědí u pacientů s AL amyloidózou [Gertz, 2005, 2010b; Comenzo, 2012]

Kompletní remise (CR)	Parciální remise (PR)	Progrese (PD)
(nutné splnění všech bodů) • negativní IFE séra a moči na přítomnost Mlg • normální index lehkých řetězců imunoglobulinu • < 5 % plazmatických buněk v kostní dřeni	(jakékoliv kritérium) • redukce hladin FLC ≥ 50 % oproti vstupní hodnotě • redukce hladin Mlg (vstupní > 5 g/l) ≥ 50 % • redukce hladin lehkých řetězců v moči ≥ 50 % (vstupní > 100 mg/den) <b>kritérium PR pro nemocné s nízkými hladinami dFLC (low-dFLC; 20–50 mg/l)</b> • dFLC < 10 mg/l	(jakékoliv kritérium) • pokud progrese z CR, detekovatelný Mlg nebo abnormální index FLC (hladina FLC se musí zdvojnásobit) • pokud progrese z VGPR, PR nebo SD, ≥ 50% vzestup Mlg na více než 5 g/l, nebo ≥ 50% vzestup lehkých řetězců v moči > 200 mg/den • vzestup FLC o ≥ 50 % na > 100 mg/l
	<b>velmi dobrá parciální remise (VGPR)</b> • dFLC < 40 mg/l	
	<b>stabilní onemocnění/Bez odpovědi (SD, NR)</b> • nesplňuje kritéria CR, VGPR, PR nebo PD	

IFE – imunofixace, Mlg – monoklonální imunoglobulin, CR – kompletní remise, PR – parciální remise, VGPR – velmi dobrá parciální remise, NR – (no response) stabilní onemocnění – nenaplněna kritéria PR ani progrese, dFLC – rozdíl mezi koncentrací dominantního a alternativního lehkého řetězce v séru

Tab. 12 Definice orgánových léčebných odpovědí u pacientů s AL amyloidózou [Gertz, 2005, 2010b; Comenzo, 2012]

Orgán	Léčebná odpověď	Progrese
srdce	(jakékoliv z následujících) <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 2 mm zmenšení tloušťky interventrikulárního septa na echokardiogramu</li> <li>≥ 20% zlepšení ejekční frakce levé komory</li> <li>zlepšení ≥ 2 stupně NYHA třídy (pokud inciálně III nebo IV stupně) bez nutnosti navýšení potřeby diuretik a bez progrese tloušťky septa komor</li> <li>redukce ≥ 30 % a ≥ 300 ng/l v hladinách NT- proBNP (pokud vstupní hodnoty &gt; 650 ng/l) u nemocných, jejichž eGFR je ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>	(jakékoliv z následujících) <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 2 mm vzestup šíře interventrikulárního septa na echokardiogramu</li> <li>snížení ejekční frakce levé komory ≥ 10 %</li> <li>vzestup ≥ I. stupeň NYHA třídy</li> </ul>
ledviny	(jakékoliv z následujících) <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 50% pokles (alespoň 500 mg/24 hod.) proteinurie (vstupně &gt; 0,5g/den)</li> <li>clearance kreatininu (eGRF) se nesmí zhoršit ≥ 25 % oproti bazální hodnotě</li> </ul>	(jakékoliv z následujících) <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 50% vzestup (alespoň 1000 mg/24 hod.) proteinurie na &gt; 1 g/den</li> <li>25% vzestup sérového kreatininu či zhoršení clearance kreatininu</li> </ul>
játra	(nutná obě kritéria) <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 2 cm regrese velikosti jater (pokud vstupní hepatomegalie &gt; 15 cm)</li> <li>≥ 50% redukce a/nebo normalizace sérové hladiny alkalické fosfatázy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 50% vzestup sérové hladiny alkalické fosfatázy</li> </ul>
periferní nervový systém	(jakékoliv z následujících) <ul style="list-style-type: none"> <li>vymizení abnormálního fyzikálního nálezu</li> <li>úprava nebo zlepšení abnormálního nálezu při elektromyografii a/nebo kondukční studii</li> </ul>	(jakékoliv z následujících) <ul style="list-style-type: none"> <li>zhoršení fyzikálního nálezu</li> <li>zhoršení nálezu při elektromyografii a/nebo kondukční studii</li> </ul>
autonomní nervový systém	<ul style="list-style-type: none"> <li>vymizení symptomatické ortostatické hypotenze</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zhoršení symptomatické ortostatické hypotenze</li> </ul>

NYHA – New York Heart Association, NT-proBNP – N-terminální pro-brain natriuretický peptid (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*), eGRF – clearance kreatininu

Při hodnocení léčby AL amyloidózy se udává **míra hematologické léčebné odpovědi**, která je definována na základě stanovení hladin Mlg v séru či moči a/nebo VLŘ a na základě vyšetření kostní dřeně [IMWG, 2003; Kyle, 2009]. Dále se stanovuje tzv. **orgánová léčebná odpověď**, jež je definována dalšími laboratorními a paraklinickými údaji vyjadřujícími funkční schopnost orgánů postižených depozity amyloidu [Gertz, 2005, 2010b; Comenzo, 2012]. Definici hematologických léčebných odpovědí uvádí tabulka 11, definice orgánových odpovědí jsou uvedeny v tabulce 12.

## 12 LÉČEBNÉ STRATEGIE U AL AMYLOIDÓZY V ROCE 2019

AL amyloidóza je vzácné hematologické onemocnění a řada doporučení pro léčbu je vytvořena zpravidla na základě nekontrolovaných léčebných studií. U nemocných, u kterých je AL amyloidóza asociována s mnohočetným myelomem, se doporučovaná léčebná schémata neliší od terapeutických doporučení pro toto onemocnění s respektováním indikačních kritérií, kontraindikací a cíle dosažení alespoň velmi dobré parciální remise [Hájek, 2018]. V současné době není

zcela jasný mezinárodní konsenzus stran optimální terapie pro nově diagnostikované pacienty s AL amyloidózou. Léčebná strategie je zaměřena na eliminaci fibrilárních prekurzorů, resp. volných lehkých řetězců, které jsou schopny infiltrovat extracelulární prostor cílových orgánů a po jistém čase způsobit jejich závažnou dysfunkci. Ta je především v případě poškození srdce velmi často fatální [Ryšavá, 2018]. AL amyloidóza je zpravidla velmi senzitivní onemocnění, léčba nemusí být zpravidla tak intenzivní jako například u mnohočetného myelomu. Tento názor podporuje i skutečnost, že nemocní s AL amyloidózou jsou častěji náchylní k závažným komplikacím, což souvisí s poškozením orgánů často vstupně skrytým. Mezi experty se stále více prosazuje názor, že by v případě nové diagnózy (ale i relapsů) měla být cílem hematologická kompletní remise, tedy eradikace klonu plazmocytů s produkcí volných lehkých řetězců [Gertz, 2007]. Lze očekávat, že se zvyšujícím se počtem dostupných účinných léků bude tato léčebná strategie stále více preferovanou, třebaže stávajícím doporučením je dosažení nejméně velmi dobré parciální remise [Palladini, 2012a]. Nové léčebné možnosti umožňují nasazení jiné léčby v případě neúspěchu léčby první, což zcela jistě zvýší počet

## AL AMYLOIDÓZA

nemocných dosahujících kompletní hematologickou remisi. Je vhodné zdůraznit, že k průkazu léčebné odpovědi v případě orgánového postižení potřebujeme trpělivost, neboť někdy ji můžeme správně vyhodnotit až s odstupem 12–18 měsíců [Gavriatopoulou, 2018].

Existuje jen málo randomizovaných studií srovnávajících různé terapeutické přístupy a většina z nich nezahrnuje nejnovější léky nebo rizikovou stratifikaci. Nicméně v zahraničí je v řadě zemí péče o nemocné s AL amyloidózou směřována do velkých center a lze z části navázat na doporučení těchto pracovišť. Tato doporučení jsou běžně odbornou veřejností celosvětově akceptována a je nutné podotknout, že doporučení významných světových center se obsahově výrazně neliší [Wechalekar, 2015; Dispenzieri, 2015; Palladini, 2016]. V současnosti se v případě AL amyloidózy preferuje tzv. *risk-adapted* přístup, tedy léčba pacientovi „šitá na míru“ dle stratifikačních kritérií uvedených v předchozích kapitolách. Efektivní využití srdečních biomarkerů a dalších parametrů usnadnilo selekci nemocných k vysokodávkované terapii a snížilo peritransplantační mortalitu, stejně tak napomohlo i ve výběru konvenční terapie. S ohledem na relativní vzácnost onemocnění by mělo být u všech nemocných zvaženo zařazení do klinických studií.

Všeobecně se u nemocných do 70 let věku a schopných podstoupit intenzivní přístup preferuje léčba vysokodávkovaným alkeranem s podporou autologních kmenových buněk, tedy autologní transplantace (ASCT). S ohledem na míru nálože klonálních buněk a hladin lehkých řetězců je na individuálním zvážení podání 2 až 4 cyklů indukční terapie s následnou stimulací a sběrem periferních kmenových buněk [Dispenzieri, 2015; Palladini, 2016]. Nicméně pouze 14–24 % pacientů je schopno tento přístup podstoupit. U nemocných s počtem klonálních buněk v kostní dřeni nad 10 %, tedy v případě asociace s mnohočetným myelomem, je indukční léčba doporučována vždy. U nemocných, kteří nejsou schopni ASCT podstoupit, je v současnosti doporučována konvenční terapie kombinací kortikoidů, alkylačních cytostatik a eventuálně některých z biologicky působících léků, nejčastěji bortezomibu. Výsledky publikovaných prací hovoří přibližně o 70% přežití v 5 letech u nemocných, kteří konvenční terapií dosáhnou kompletní remise; v případě ASCT a dosažené CR je udáváno 60% přežití v 10 letech, avšak jedná se vesměs o selektovanou skupinu nemocných [Sancharawala, 2007a; Palladini, 2007; Gertz, 2007].

Níže uvádíme dvě léčebná doporučení z Mayo Clinic (USA) a Pavie (Itálie), která využívají *risk-adapted* přístup a jsou plně adaptabilní v podmínkách České republiky.

**Tab. 13** Schéma vhodné terapie pro pacienty s nově dg. AL amyloidózou (upraveno podle [Mayo clinic; Dispenzieri, 2015])

Transplantabilní nemocní
• ± indukční terapie 2 až 4 cykly CyBorD
• ASCT (HD-Mel 200 mg/m <sup>2</sup> )
• konsolidace pokud nebude dosaženo VGPR
Netransplantabilní nemocní
• MDex, BMDex, CyBorD
• pokud nebude dosaženo VGPR nebo nebude dosaženo PR po 2 měsících léčby, zvážít změnu režimu

ASCT – autologní transplantace, VGPR – velmi dobrá parciální remise, PR – parciální remise, CyBorD – cyklofosamid, bortezomib, dexamethason, MDex – melfalan, dexamethason, BMDex – bortezomib, melfalan, dexamethason, HD-Mel – vysocedávkovaný melfalan

**Tab. 14** Perspektivní schéma vhodné terapie pro pacienty s nově dg. AL amyloidózou (upraveno podle [Palladini, 2016])

Nízké riziko, transplantabilní nemocní
• ± indukční terapie 2 až 4 cykly CyBorD
• ASCT (HD-Mel 200 mg/m <sup>2</sup> )
• konsolidace BDex pokud nebude dosaženo CR
Střední riziko (stadia I–IIIa), netransplantabilní nemocní
• MDex – nemocní s preexistující neuropatií, nemocní s t(11; 14)
• CyBorD – nemocní s renální nedostatečností, nemocní se získem 1q21
• BMDex – preferován v případě dFLC > 180 mg/l
Vysoké riziko (stadium IIIb)
• nízkodávkované režimy, vhodné režimy s bortezomibem

ASCT – autologní transplantace, CR – kompletní remise, CyBorD – cyklofosamid, bortezomib, dexamethason, MDex – melfalan, dexamethason, BMDex – bortezomib, melfalan, dexamethason, BDex – bortezomib, dexamethason, dFLC – rozdíl mezi koncentrací dominantního a alternativního lehkého řetězce v séru, HD-Mel – vysocedávkovaný melfalan

### 13 AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK (ASCT)

Autologní transplantace krvetvorných buněk (ASCT) byla poprvé popsána jako efektivní terapie u AL amyloidózy v roce 1998 [Comenzo, 1998]. Při použití přípravného režimu melfalan 200 mg/m<sup>2</sup> s následnou ASCT bylo dosaženo 76 % hematologických odpovědí, 33 % CR, peritransplantační mortalita byla 12–13 % [Gertz, 2004; Skinner, 2004]. Medián přežití transplantovaných pacientů byl 4,7 roku [Sancharawala, 2007a].

Bylo ovšem také publikováno, že pacienti s pokročilým orgánovým postižením při AL amyloidóze mají vysoké riziko úmrtí v souvislosti s transplantací (TRM), až 40 % [Moreau, 1999]. Proto bylo vyvinuto úsilí pacienty stratifikovat podle rizika před případným provedením ASCT [Gatt, 2013]. V současnosti jsou definována indikační kritéria umožňující posoudit klinický stav nemocného a určit, zda je vhodným kandidátem ASCT [Dispenzieri, 2015; Palladini, 2016]. Při výběru nemocných dle těchto indikačních kritérií se míra TRM pohybuje v centrech na úrovni 3 %. Míra léčebných odpovědí přesahuje 70 %, s 35–37 % kompletních

**Tab. 15** Indikační kritéria pro stratifikaci nemocných k vysokodávkované chemoterapii melfalanem s podporou autologního štěpu (úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C) [Dispenzieri, 2015; Palladini, 2016].

- věk < 70 let
- ejekční frakce levé komory > 45 %
- performance status < 2
- třída I nebo II NYHA klasifikace
- hodnota troponinu T < 0,06 µg/l
- NT-proBNP < 5000 ng/l
- eGFR > 50 ml/min (pokud nejsou dialyzováni)
- difúzní plicní kapacita > 50 %
- systolický tlak na předloktí > 90 mm Hg (ve stoji)
- kontraindikace při signifikantním postižení více než dvou orgánů včetně srdce

NYHA – New York Heart Association, NT-proBNP – N-terminální pro-brain natriuretický peptid (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), eGFR – clearance kreatininu

remisí [Sanchorawala, 2015; D'Souza, 2015, Cibeira, 2011, Ryšavá, 2011, Sidiqi, 2018]. **Lze konstatovat, že pro provedení ASCT je vhodná selektovaná skupina pacientů s AL amyloidózou, tito nemocní s nízkou mírou orgánového postižení však z této terapie profitují** (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B) [Gatt, 2013].

### 13.1 Léčebná účinnost vysokodávkované chemoterapie s následnou ASCT

Pouze jediná prospektivní multicentrická randomizovaná studie, srovnávající klasickou chemoterapii melfalan a dexamethason s ASCT, byla studie francouzských autorů [Jaccard, 2007]. Do každé skupiny bylo zařazeno 50 pacientů. Medián přežití ve skupině léčené vysokodávkovanou chemoterapií byl 22,2 měsíce, medián přežití ve skupině léčené klasickou chemoterapií byl 56 měsíců. Z pacientů randomizovaných do skupiny vysokodávkované chemoterapie zemřelo ještě před

podáním vysokodávkované chemoterapie celkem 10 osob, ASCT nakonec podstoupilo pouze 37 nemocných. Z nich dalších 9 zemřelo do dne 100 po transplantaci. Tato studie nepotvrdila lepší výsledky vysokodávkované chemoterapie oproti standardní chemoterapii melfalan a dexamethason. Řadou autorů je poukazováno na ne zcela optimální výběr pacientů pro ASCT v této klinické studii a dále vysoký počet zařazujících center s malým počtem nemocných (a tedy s omezenou zkušeností s metodou), což vedlo ke značné mortalitě před i po provedení ASCT [Adam, 2013].

Nicméně řada prací referuje o účinnosti ASCT, udává 32–68 % hematologických odpovědí (16–50 % CR) a 31–64 % orgánových odpovědí. Recentní práce Sanchorawala et al. a D'Souza et al. hovoří o 35–37 % kompletních remisí při 3–3,4% TRM [Sanchorawala, 2015; D'Souza, 2015].

Redukce dávky melfalanu na 140 mg/m<sup>2</sup> je doporučována u pacientů s clearancí kreatininu < 30 ml/min [Dispenzieri, 2015]. Redukce dávky melfalanu u rizikových nemocných však snížila počet hematologických odpovědí při stejné míře TRM [Gertz, 2004], a proto není běžně doporučována (úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C). Efektivitu a mortalitu ASCT u AL amyloidózy shrnuje tabulka 16.

### 13.2 Konsolidační terapie po proběhlé autologní transplantaci

V současné době je doporučováno u nemocných, kteří podstoupili ASCT a nedosáhli alespoň velmi dobré parciální remise, zvážit podání konsolidační terapie s cílem prohloubení léčebné odpovědi (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B). Doposud byla publikována jedna práce uvádějící výsledky tandemové ASCT u nemocných s AL amyloidózou, kteří po 1. ASCT nedosáhli

**Tab. 16** Výsledky multicentrických a velkých unicentrických studií popisujících výsledky vysokodávkované chemoterapie u pacientů s AL amyloidózou

Autor	Počet pacientů	Počet PR + CR	Počet CR	Úmrtnost v souvislosti s léčbou (TRM)	Medián přežití (roky)
Vesole, 2006	107	32 %**	16 %**	27 %	3,9**
Skinner, 2004	312	neudáno	40 %**	13 %	4,6**
Goodman, 2006	92	66 %**	35 %**	23 %	5,3**
Sanchorawala, 2007a	80	neudáno	37 %**	18 %	4,75**
Jaccard, 2007	50	36 %*	22 %*	26 %	1,8*
Schönland, 2010	58	74 %*	46 %*	17 %	> 8*
D'Souza, 2015	1536	71%	37 %	3 %	77 % v 5 letech*
Sanchorawala, 2015	629	neudáno	35 %	3,4 %	7,6*

\* Jde o analýzu vycházející z počtu pacientů zařazených do studie (intent to treat analysis).

\*\* Jde o analýzu pouze těch pacientů, kteří dokončili léčbu.

CR – kompletní remise, PR – parciální remise, TRM – mortalita vázaná na léčbu

## AL AMYLOIDÓZA

kompletní remise. Podání 2. ASCT bylo u těchto nemocných spojeno s dosažením kompletní remise v 60 % a v 80 % přežití ve 4 letech [Sanchorawala, 2007c]. Další dvě práce referovaly o užití konsolidace pomocí kombinace thalidomidu ± dexamethasonu a bortezomibu ± dexamethasonu u nemocných, kteří nedosáhli CR [Landau, 2013; Cohen, 2016]. V obou případech bylo dosaženo prohloubení léčebné odpovědi. Landau et al. uvádí, že léčebná odpověď u pacientů, kteří nedosáhli CR po ASCT a byli léčeni kombinací bortezomibu a dexamethasonu, byla v 74 % případů kompletní [Landau, 2013].

## 14 KONVENČNÍ LÉČBA ZALOŽENÁ NA KOMBINACI VYSOKÝCH DÁVEK DEXAMETHASONU A ALKYLAČNÍCH CYTOSTATIK

### 14.1 Kombinace alkylačního cytostatika a kortikoidu

Alkylační látky jsou hlavními cytostatiky, která byla po desítky let používána u mnohočetného myelomu (MM) a byla následně terapeuticky využita i u AL amyloidózy [Kyle, 1997]. Ačkoliv perorální terapie melfalanem a prednisonem je u AL amyloidózy dobře tolerovaná a prodlužuje přežití ve srovnání s neléčenými pacienty, léčebné odpovědi jsou nízké (30 %) a jsou dosahovány pomalu, obvykle více než po roce terapie [Skinner, 1996; Kyle, 1997].

Naopak oproti prednisonu byla pozorována u AL amyloidózy efektivita dexamethasonu ve vyšší dávce [Dhodapkar, 1997]. Klinické studie kombinující orální melfalan a pulzní dexamethason (MDex) referují o 26–72 % hematologických odpovědí s přibližně 8–33 % kompletních remisí. Míra orgánových léčebných odpovědí dosahuje až 48 %. V italské studii u pacientů s AL amyloidózou, kteří nebyli vhodní pro provedení ASCT, bylo dosaženo vysoké celkové léčebné odpovědi 67 %, z toho u 33 % pacientů kompletní remise, a také byla zaznamenána nízká úmrtnost v souvislosti s terapií (4 %) [Palladini, 2004, 2007]. Medián doby do progresu pacientů léčených kombinací MDex byl 3,8 roku a medián celkového přežití 5,1 roku. **Terapie MDex se stala široce akceptovanou léčbou první linie pro pacienty s AL amyloidózou, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro provedení ASCT** (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).

### 14.2 Nežádoucí účinky léčby a selekce nemocných

Terapeuticky problematičtí jsou pacienti s AL amyloidózou a pokročilým kardiálním postižením a obvykle špatně tolerující vyšší dávky dexamethasonu. Ovšem snížení dávky ze 40 mg na 20 mg v dny 1. až 4. cyklu bylo

spojeno se signifikantně nižším počtem CR (16 % vs. 31 %) [Palladini, 2010]. Podání MDex u pacientů s pokročilým kardiálním postižením nevykazuje dobré výsledky, hematologická léčebná odpověď je udávána pouze 44 % a 26 % pacientů umírá v průběhu léčby [Dietrich, 2010]. Nicméně se zdá, že z léčebné kombinace profitují zejména nemocní ve středním riziku (stadia do IIIa). Palladini et al. uvádí 76 % hematologických odpovědí (31 %) s mediánem přežití 7,3 let pro tuto skupinu nemocných, což je srovnatelné s ASCT. Lze tedy konstatovat, že terapie MDex je bezpečná a efektivní především u pacientů se středním rizikem kardiálního postižení nebo bez kardiálního postižení, avšak není schopna překonat špatnou prognózu nemocných s pokročilým kardiálním postižením [Gatt, 2013; Palladini, 2004].

## 15 IMUNOMODULAČNÍ LÉKY V TERAPII AL AMYLOIDÓZY

### 15.1 Thalidomid v léčbě AL amyloidózy

Užití thalidomidu jako monoterapie či v kombinaci s kortikoidy a alkeranem bylo předmětem řady studií. Monoterapie thalidomidem se však neprojevila jako účinná, většinou nebylo dosaženo hematologické odpovědi (0–25 %), v kombinaci s kortikoidy pak s dosažením 48% hematologické odpovědi. Nicméně terapie byla spojena s nezanedbatelnou nehematologickou toxicitou thalidomidu (až v 65 %), zejména časté byly projevy symptomatické bradykardie a symptomy spojené s neurotoxicitou [Palladini, 2005; Seldin, 2003; Dispenzieri, 2003]. Palladini et al. užil léčebnou kombinaci thalidomidu, melfalanu a dexamethasonu ve skupině 22 nemocných s kardiálním postižením [Palladini, 2009]. Míra léčebné hematologické odpovědi dosáhla 36 %, nicméně toxicita nebyla zanedbatelná a pouze 20 % nemocných se dožilo 1 roku. Naopak britská studie referující o kombinaci thalidomidu, cyklofosfamidu a dexamethasonu u nově diagnostikovaných pacientů vypovídá o efektivitě režimu s 74% hematologickou odpovědí (21 % CR) a 77% přežitím ve 2 letech [Wechalekar, 2007]. Nicméně i tato kombinace byla spojena s vyšší mírou zejména nehematologické toxicity. Kombinaci thalidomidu, dexamethasonu a cyklofosfamidu lze ve vybraných případech zvážit jako iniciální léčebný režim, avšak s vyšším rizikem nežádoucích účinků léčby (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B). V současné době jsou však režimy s thalidomidem považovány za obsolentní.

### 15.2 Lenalidomid v léčbě AL amyloidózy

Většina prací referujících o účinnosti lenalidomidu u nemocných s AL amyloidózou bohužel zahrnuje

Tab. 17 Přehled některých klinických zkušeností s léčbou AL amyloidózy imunomodulačními látkami

Autor	Počet hodnocených pacientů	Léčba první linie (%)	Hematologické léčebné odpovědi (RR/CR) % přežití (OS)	Léčebný postup
Wechalekar, 2007	65	41 %	<b>74/21</b> 2leté u 77 %	cyklofosfamid, thalidomid, dexamethason
Dispenzieri, 2007	22	43 %	<b>43/5</b> 2leté u 50 %	lenalidomid ± dexamethason
Palladini, 2012	24	0 %	<b>38/0</b> 1leté u 50 %	lenalidomid + dexamethason
Moreau, 2010	26	100 %	<b>58/23</b> 2leté u 81 %	lenalidomid + dexamethason + melfalan
Dispenzieri, 2012	33	0 %	<b>48/3</b> 28 měsíců	pomalidomid + dexamethason

CR – kompletní remise, OS – celkové přežití, RR – response rate čili počet celkových hematologických léčebných odpovědí (CR + VGPR + PR)

předlžené i nově diagnostikované pacienty, proto i interpretace dat je poměrně složitá. Kombinace lenalidomidu a dexamethasonu bývá spojena s 38–47% hematologickou odpovědí (5–16 % CR) a mediánem přežití 1–2 roky u relabujících/refrakterních pacientů [Sancharawala, 2007b; Palladini, 2012b]. Nicméně terapie u nemocných s AL amyloidózou je často spojena s významnou renální a kardiální toxicitou a celkovou alterací stavu, proto zejména u nemocných s renální nedostatečností či vysokou proteinurií by měla být léčba vedena velmi obezřetně [Specter, 2011]. Léčba bývá navíc spojena i s významným vzestupem v hodnotách kardiálních biomarkerů, zejména natriuretických peptidů, což mimo jiné činí posouzení srdeční orgánové odpovědi velmi problematické [Tapan, 2010]. Ve studii Moreau et al. bylo užito kombinace lenalidomidu, melfalanu a dexamethasonu u 26 nemocných s nově diagnostikovanou AL amyloidózou. 58 % nemocných dosáhlo hematologické odpovědi, včetně 23 % kompletních remisí [Moreau, 2010]. Některé studie se stejným léčebným režimem však referují o nižším procentu léčebných odpovědí. Práce hodnotící kombinaci lenalidomidu, dexamethasonu a cyklofosfamidu v souborech z části předlžených pacientů uvádějí přibližně 60 % hematologických odpovědí (5–11 % CR) [Palladini, 2013; Kumar, 2012].

Režimy s lenalidomidem nejsou v současnosti doporučovány v iniciační terapii nemocných s AL amyloidózou, nicméně jsou léčebnou možností pro nemocné refrakterní na režimy s bortezumibem či jiná chemoterapeutika, či pro nemocné s významnou polyneuropatií (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B). Iniciační dávka je doporučována 15 mg/den. Lék není v ČR v roce 2018 pro léčbu AL amyloidózy registrován a je nutné žádat úhradu.

### 15.3 Pomalidomid v léčbě AL amyloidózy

Pomalidomid v kombinaci s dexamethasonem byl iniciačně testován ve skupině předlžených nemocných v práci z Mayo Clinic. Míra léčebných odpovědí dosáhla 41 %, v případě IMID-refrakterních nemocných 43 %. Jednoleté přežití dosahovalo 77 % [Dispenzieri, 2007]. Jiná studie hovoří o 50% léčebné odpovědi [Sancharawala, 2016]. Palladini et al. ve studii s 28 pacienty s relabujícím/refrakterním AL amyloidózou uvádí 68 % léčebných odpovědí, včetně 29 % VGPR/CR [Palladini, 2012]. Pomalidomid v kombinaci s kortikoidy není doporučován pro iniciační terapii nemocných s AL amyloidózou (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B). Lze jej však zvážit u relabujících/refrakterních pacientů v dobré klinické kondici. Lék není v ČR v roce 2018 pro léčbu AL amyloidózy registrován a je nutné žádat úhradu.

## 16 INHIBITORY PROTEAZOMU V LÉČBĚ AL AMYLOIDÓZY

### 16.1 Bortezumib v léčbě AL amyloidózy

#### 16.1.1 Bortezumib v monoterapii a v kombinaci s dexamethasonem

Bortezumib v monoterapii byl prospektivně hodnocen v klinické studii fáze I/II s eskalací dávek a dobrou tolerancí až do dávky 1,6 mg/m<sup>2</sup> 1krát týdně nebo 1,3 mg/m<sup>2</sup> 2krát týdně [Comenzo, 2010; Reece, 2011]. Hematologická odpověď byla 39 % (CR 11 %) při nižších dávkách, při dávce 1,6 mg/m<sup>2</sup> 1krát týdně byla hematologická odpověď 69 % (z toho CR 38 %) a 67 % (z toho CR 24 %) při dávce 1,3 mg/m<sup>2</sup> 2krát týdně [Comenzo, 2010]. Čas do dosažení léčebné odpovědi byl kratší při dávkovacím schématu 2krát týdně, ovšem dávkovací schéma 1krát týdně bylo lépe tolerováno. Kombinace

## AL AMYLOIDÓZA

bortezomibu a dexamethasonu (BDex) je spojena s vysokým procentem hematologických léčebných odpovědí (80–94 %) [Kastritis, 2007]. Retrospektivní studie 94 pacientů s AL amyloidózou udává hematologickou odpověď 71 %, z toho bylo dosaženo 25 % CR, dříve neléčení pacienti dosáhli CR v 47 % případů [Kastritis, 2010]. Medián doby do dosažení hematologické odpovědi byl 1,7 měsíce. Kombinace bortezomibu a dexamethasonu je doporučována v iniciační terapii i léčbě relabujících nemocných s AL amyloidózou.

**16.1.2 Kombinovaná schémata s bortezomibem**

V současné době jsou ponejvíce v první linii terapie, ale i u relabujících nemocných doporučována kombinovaná schémata bortezomibu, dexamethasonu a alkylačních cytostatik, neboť jsou spojena s nejvyšším procentem nejen hematologických, ale i orgánových odpovědí při akceptovatelné toxicitě (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).

Jedna z prvních prací Mikhaela et al. uvádí, že kombinace cyklofosfamidu, bortezomibu a dexamethasonu

**Tab. 18** Přehled některých klinických zkušeností s léčbou AL amyloidózy bortezomibem v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími léky

Autor	Počet hodnocených pacientů	Léčba první linie (%)	Hematologické léčebné odpovědi	Léčebný postup
Kastritis, 2007	16	61 %	<b>CR = 7 z 16 (44 %)</b> RR = 15 z 16 (94 %)	bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> den 1, 4, 8 a 11 ve 21denním cyklu + dexamethason, medián intervalu do remise 0,9 měsíce
Kastritis, 2010	93	19 %	<b>CR = 23 z 93 (25 %)</b> RR = 67 z 93 (72 %) první linie léčby: <b>CR = 47 %</b> , RR = 81 % druhá a další linie: CR = 20 % RR = 68 %	bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> den 1, 4, 8 a 11 ve 21denním cyklu + dexamethason, medián intervalu do remise 1,7 měsíce
Reece, 2011	67	4 % dávka 1,6 mg/m <sup>2</sup> n = 16 pacientů dávka 1,3 mg/m <sup>2</sup> n = 33 pacientů dávka < 1,3 mg/m <sup>2</sup> n = 18 pacientů	<b>1krát týdně 1,6 mg</b> <b>CR = 6 z 16 (37 %)</b> RR = 11 z 16 (69 %) <b>2krát týdně 1,3 mg</b> <b>CR = 8 z 33 (24 %)</b> RR = 22 z 33 (66,7 %) <b>nižší dávky</b> CR = 2 z 18 (11 %) RR = 7 z 18 (38,9 %) roční PFS 72,2 (1,6 mg/m <sup>2</sup> ) vs. 74,6 (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	druhá a další linie monoterapii bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> 2 týdně, 1, 4, 8 a 11 den ve 28denních cyklech versus 1,6 mg/m <sup>2</sup> 1krát týdně 1, 8, 15, 22 v 35denních cyklech medián intervalu do maximální léčebné odpovědi byl 3,2 měsíce při aplikaci 1krát týdně a 1,2 měsíce při aplikaci 2krát týdně toxicita vyšší při režimu 2krát týdně (u 79 %) než při režimu 1krát týdně (u 50 %)
Mikhael, 2012	17	60 %	<b>CR 12 ze 17 (70 %)</b> RR 16 ze 17 (94 %)	cyklofosfamid 300 mg/m <sup>2</sup> a dexametazon 40 mg 1krát týdně + bortezomib 1,5 mg/m <sup>2</sup> 1krát týdně nebo 1,3 mg/m <sup>2</sup> 2krát týdně
Venner, 2012	43	47 %	<b>CR = 18 ze 43 (39,5 %)</b> RR = 31 u 43 (71,0 %) <b>(pacienti, kteří měli léčbu v rámci 1. linie, měli CR 65 %)</b> pacienti s léčbou 2. a další linie jen 22 %	bortezomib 1,0 se zvýšením na 1,3 mg/m <sup>2</sup> při dobré toleranci, den 1, 4, 8, a 11; cyklofosfamid 350 mg/m <sup>2</sup> p.o. den 1, 8, 15 a dexametazon 20 mg p.o. 1. 4. 8 a 15 den a při dobré toleranci zvýšeno na 2 dny po sobě
Kastritis, 2016	53/57	100 %	<b>CR/VGPR = 64 vs. 38 %</b> <b>RR = 81 vs. 56 %</b>	bortezomib, melfalan, dexamethason vs. melfalan, dexamethason. bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> den 1., 4., 8. a 11. první 2 cykly, poté 1., 8., 15. a 22. den melfalan 0,22 mg/kg 1. až 4. den dexamethason 40mg 1. až 4. den

CR - kompletní remise, VGPR - velmi dobrá parciální remise, RR - response rate čili počet léčebných odpovědí (CR + VGPR + PR), PFR - progression free survival neboli přežití bez progresse

(CyBorD) vedla k dosažení VGPR/CR u 16 z 17 léčených pacientů [Mikhael, 2012] s minimální toxicitou. I řada dalších prací udává míru hematologické léčebné odpovědi v rozmezí 62–94 % při 17–61 % CR. V současné době největší publikovaný soubor zahrnoval 230 pacientů, kteří obdrželi kombinaci CyBorD a ve kterém bylo dosaženo 62 % hematologických remisí, z čehož 21 % bylo kompletních [Palladini, 2015]. V této práci však byla identifikována skupina nemocných ve stadiu III Mayo klasifikace s hladinami NT-proBNP nad 8500 pg/ml (tedy stadium IIIb) s výrazně krátkým přežitím a ve které byla zaznamenána 66% míra úmrtí v prvních 12 měsících. Ačkoliv 39 % těchto nemocných vykazovalo hematologickou léčebnou odpověď, bohužel nadále byla u těchto pacientů sledována srdeční progresse onemocnění.

Venner et al. porovnával soubor 69 pacientů léčených režimem CyBorD a 69 nemocných léčených režimem CTD. Léčba režimem CyBorD byla spojena s vyšším procentem kompletních remisí (40 vs. 25 %) a delší dobou do progresse (28 vs. 14 měsíců), jednoleté přežití bylo identické pro obě skupiny nemocných (65 vs. 67 %) [Venner, 2014]. Režim CyBorD představuje optimální režim pro indukční terapii před ASCT s ohledem na plánovaný bezpečný a dostatečný sběr periferních kmenových buněk.

V současnosti existuje jediná randomizovaná studie porovávající kombinaci bortezomibu, melfalanu a dexamethasonu (BMDex) s melfalanem a dexamethasonem (MDex). Režim BMDex byl spojen s rapidnějším efektem terapie, vyšším počtem hematologických odpovědí (81 vs. 56 %) i větší hloubkou odpovědi (CR/VGPR 64 vs. 38 %) a s prodloužením celkového přežití. Míra orgánové léčebné odpovědi byla u hodnocených nemocných stejná, bez rozdílu vyznělo i celkové přežití. Režim MDex byl naopak spojen s nižší toxicitou. Ve skupině BMDex byla zaznamenána menší míra kardiálních orgánových progresí [Kastritis, 2016]. Režim BMDex je považován za nový standard pro nově diagnostikované pacienty s AL amyloidózou, kteří nejsou referováni k ASCT. Přehled některých klinických studií s bortezomibem u pacientů s AL amyloidózou uvádí tabulka 18.

### 16.1.3 Nežádoucí účinky léčby

Nežádoucí účinky terapie bortezomibem jsou popisovány 30 % nemocných, nejčastěji se jedná o retenci tekutin, hypotenzi, projevy polyneuropatie periferní či viscerální a gastrointestinální obtíže [Kastritis, 2010]. V současnosti jsou jako u mnohočetného myelomu preferovány režimy s týdenním podáváním bortezomibu. Sidana et al. prokázal podobnou účinnost a nižší míru neuropatií u ALA při subkutánním podání bortezomibu

1krát týdně ve srovnání s jinými schémata režimů na bázi bortezomibu [Sidana, 2017]. U fragilních nemocných lze zvážit redukcí dávky na 1 mg/m<sup>2</sup>. Stejně jako v případě mnohočetného myelomu je doporučována profylaxe antivirotiky proti infekci virem varicella zoster.

### 16.2 Ixazomib a carfilzomib v léčbě AL amyloidózy

Ixazomib představuje novou generaci proteazomového inhibitoru s plně perorálním podáním. Stejně jako v případě mnohočetného myelomu, kde prokázal účinnost zejména v kombinacích, je testován i u AL amyloidózy. Výsledky studie fáze I/II u relabující/refrakterní AL amyloidózy referuje o 52 % hematologických a 56 % orgánových odpovědí při akceptovatelné toxicitě [Sancharawala, 2017]. V současnosti probíhá studie fáze III a studie fáze I/II v kombinaci s cyklofosfamidem a dexamethasonem. Dávky léku je nutné redukovat při těžší renální insuficienci.

Carfilzomib – jako další z nových typů proteazomových inhibitorů – je rovněž testován i u AL amyloidózy. Cohen et al. hodnotil kombinaci carfilzomibu a dexamethasonu ve skupině 28 nemocných s relabující/refrakterní AL amyloidózou. Hematologické odpovědi bylo dosaženo u 63 % nemocných s 21 % orgánových odpovědí. Nicméně léčba byla spojena s vysokým výskytem závažných komplikací, zejména kardiálních [Cohen, 2016]. Další studie s carfilzomibem v současnosti probíhají.

## 17 LÉČBA RELABUJÍCÍCH A REFRAKTERNÍCH PACIENTŮ

Tabulka 19 shrnuje doporučení pro léčbu relabujících a refrakterních nemocných. U relabující/refrakterní AL amyloidózy může být léčba opakovaná (zvláště pokud byla dříve účinná, dobře tolerovaná a délka do další progresse je klinicky významná) nebo může být zvážena léčba i jinými preparáty. K dispozici jsou data ze studií fáze II. Mezi léky s efektem u relabujících nemocných patří například bendamustin [Lagos, 2016; Milani, 2018]. V léčbě relapsu je opět preferována léčba v klinických studiích, pokud jsou dostupné [Dispenzieri, 2015; Palladini, 2016].

**Tab. 19** Doporučené léčebné kombinace pro relabující/refrakterní nemocné

- opakovaná léčba iniciálním režimem, pokud byl spojen s dosažením léčebné odpovědi
- bortezomibem nepředlčení nemocní – bortezomib (ixazomib)
- bortezomib refrakterní nemocní – lenalidomid, pomalidomid (thalidomid, bendamustin)
- nemocní nepředlčení alkylačními látkami – melfalan + dexamethason (ASCT)

ASCT – autologní transplantace krevetvorných buněk

## 18 DARATUMUMAB V LÉČBĚ AL AMYLOIDÓZY

Monoklonální anti-CD38 protilátka daratumumab je v současnosti používána u relabujících/refrakterních pacientů s mnohočetným myelomem. Kaufman et al. referuje o výborném efektu terapie ve skupině 25 nemocných s relabující/refrakterní AL amyloidózou, kdy hematologické odpovědi bylo dosaženo u 76 % nemocných, přičemž procento CR dosahovalo 36 %. Terapie byla dobře tolerována i u nemocných se srdečním postižením a medián dosažení léčebné odpovědi představoval jeden měsíc [Kaufman, 2017]. Terapie daratumumabem tedy představuje slibnou terapii pro nemocné s AL amyloidózou, studie fáze II a III v současnosti probíhají.

## 19 PERSPEKTIVY V LÉČBĚ AL AMYLOIDÓZY

Řada dalších molekul se v současnosti jeví jako perspektivní v terapii AL amyloidózy a jejich účinek je prověřován ve studiích fáze I/II.

Mezi léky interferujícími s formací amyloidových depozit patří antibiotikum doxycyklin. Preklinické studie prokázaly, že doxycyklin dokáže přerušit amyloidové fibrily u AL i transthyretinové amyloidózy. Wechalekar et al. prokázal, že přidání doxycyklinu k terapii u nemocných s kardiální amyloidózou vedlo k redukcí časné mortality a vedlo k vyšší míře léčebných odpovědí a delšímu přežití [Wechalekar, 2015b]. Proto by jako součást iniciální terapie a antimikrobní profylaxe měl být preferován doxycyklin (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).

Další léky jsou cíleny na amyloidová depozita. Mezi první patřila monoklonální protilátka NEOD001, která se cíleně vázala na protofilamenta a fibrily tvořené lehkými řetězci imunoglobulinu a které byly následně odstraňovány fagocytózou. Iniciální práce fáze I/II hovořila o 60 % orgánových odpovědích [Gertz, 2016]. Nicméně na jaře roku 2018 byly další vývoj a klinické zkoušení protilátky pro nedostatečný efekt zastaveny.

Jiný princip představuje léčba cílená proti sérové amyloidové P komponentě (SAP), proteinu, jenž je součástí všech typů amyloidových depozit a chrání amyloidová depozita proti degradaci. Pepys et al. prokázal, že molekula R-1-[6-[R-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid (CPHPC, miridesap) dokáže redukovat cirkulující hladiny SAP a následná aplikace anti-SAP monoklonální protilátky vede k indukci makrofágové odpovědi a odstraňování tkáňových amyloidových depozit [Bodin, 2010]. Pilotní studie prokázala překvapivé výsledky a v současnosti probíhají klinická

hodnocení u léčených nemocných i u nemocných po proběhlé terapii [Richards, 2015].

## 20 TRANSPLANTACE SRDCE, PŘÍPADNĚ JINÝCH ORGÁNŮ, NÁSLEDOVANÁ VYSOKODÁVKOVANOU CHEMOTERAPIÍ S AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACÍ KRVETVORNÝCH BUNĚK

Těžce poškozené srdce je kontraindikací vysokodávkované chemoterapie. Ale i konvenční léčba obsahující vysoké dávky dexametazonu, která obvykle způsobuje retenci tekutin, nemusí být proveditelná při závažném poškození srdce. Pokud jde o mladšího nemocného a ostatní orgány nejsou kriticky poškozeny, je možné zvážit iniciální transplantaci srdce (úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C). Tím se výrazně zlepší celková zdravotnost a pak je možné použít vysokodávkovanou chemoterapii s podporou ASCT s cílem eradikovat patologický klon plazmocytů. V literatuře lze nalézt četné popisy menších skupin nemocných, které dokládají přínos provedení orgánové transplantace nejvíce poškozeného orgánu (tedy nejen srdce) následované léčbou amyloidózy [Adam, 2013; Gatt, 2013]. Podstatné je, aby pacient byl v celkově dobrém stavu a měl amyloidózou závažně poškozen pouze jeden orgán, který je nahrazen orgánem transplantovaným. Zřejmě však i do budoucna půjde spíše o výjimečnou léčbu [Adam, 2013].

U vybraných nemocných s izolovaným renálním postižením a celkově limitovaným onemocněním lze zvážit provedení transplantace ledviny (úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C). Provedení transplantace ledviny jako náhrady vlastního selhávajícího orgánu je doporučováno po dosažení kompletní hematologické remise onemocnění, nejčastěji v návaznosti na proběhlou ASCT. 5leté přežití nemocných je udáváno v rozmezí 67–78 % [Dispenzieri, 2015].

Transplantace jater v případě AL amyloidózy není doporučována, prognóza nemocných je krajně nepříznivá, pětileté přežití je udáváno ve 22 % (úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C) [Dispenzieri, 2015].

## 21 PODPŮRNÁ PÉČE PŘI LÉČBĚ AL AMYLOIDÓZY

Systémová AL amyloidóza je nejen hematologické, ale zejména multiorgánové postižení a nemocní jsou zpravidla postiženi zhoršením či selháním funkcí jednoho a více tělesných orgánů. Nejen v diagnostice, ale i během vedení terapie je nutná spolupráce s odborníky z jiných oborů. Nejčastější spolupracující specialisté jsou z oboru kardiologie, nefrologie, neurologie, nu-

**Tab. 20** Podpůrná terapie u nemocných s AL amyloidózou (upraveno podle [Dispenzieri, 2015; Palladini, 2016])

- diuretika – srdeční selhání, renální selhání, nefrotický syndrom
- amiodaron – arytmie (digoxin kontraindikován, jiná antiarytmika s opatrností)
- antikoagulace – arytmie, intrakardiální trombus, nefrotický syndrom
- midodrin – ortostatická hypotenze při vegetativní dysfunkci
- hydrokortison – insuficience nadledvin
- nutriční péče
- náhrada funkce ledvin
- orgánová transplantace ve vybraných případech
- psychologická péče, rehabilitace

triční péče a mnoho dalších. Je více než vhodné, aby při specializovaných centrech působil multidisciplinární tým lékařů se zaměřením na problematiku amyloidóz, neboť, jak bylo výše řečeno, amyloidózy představují relativně vzácnou skupinu onemocnění a bylo by vhodné péči o pacienty svěřit do rukou odborníků.

Tabulka 20 částečně shrnuje specifickou farmakologickou a nefarmakologickou podpůrnou péči o nemocné s AL amyloidózou [Dispenzieri, 2015; Palladini, 2016].

## 22 DOPORUČENÍ PRO LÉČBU AL AMYLOIDÓZY

- **Principem léčby je eliminace patologického klonu se zastavením produkce amyloidogenních lehkých řetězců, redukcí jejich sérových hladin s cílem dosažení alespoň velmi dobré parciální hematologické remise (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**
- **Dosažení hematologické léčebné odpovědi je podmínkou pro zlepšení funkce postižených orgánů a dosažení tzv. orgánové léčebné odpovědi (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**
- **Léčba je volena individuálně s využitím *risk-adapted* strategie (úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C).**
- **Pouze část nemocných s AL amyloidózou splňující výběrová kritéria je možné bezpečně léčit vysokodávkovanou terapií s podporou autologního štěpu, tito nemocní s nízkou mírou orgánového postižení z této terapie profitují (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**
- **Léčba kombinací melfalanu a dexamethasonu je možnou variantou pro nemocné, kteří nejsou vhodnými kandidáty vysokodávkované terapie (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**
- **Kombinovaná schémata s bortezomibem jsou vhodnými léčebnými režimy pro všechny nově diagnostikované nemocné bez ohledu na to, zda jsou či nejsou vhodnými kandidáty vysokodávkované terapie (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B). Kombinovaná schémata s bortezomibem jsou vhodnými léčebnými**

**režimy pro relabující nemocné (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**

- **Schémata s imunomodulačními látkami jsou indikována u relabujících/refrakterních nemocných (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**
- **Multioborová spolupráce při péči o nemocné s AL amyloidózou je naprosto nezbytná.**

## LITERATURA PRO LÉČEBNOU ČÁST

1. Adam Z, Ščudla V, Krejčí M, et al. Léčba AL amyloidózy v roce 2012, přínos nových léků (bortezomibu, thalidomidu a lenalidomidu). Přehled publikovaných klinických studií. Vnitř. Lék. 2013; 59: 37-58.
2. Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC, et al. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. Nature 2010; 468(7320): 93-97.
3. Cibeira MT, Sancharawala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. Blood 2011; 118: 4346-4352.
4. Cohen AD, Landau H, Scott EC, et al. Safety and efficacy of carfilzomib (CFZ) in previously-treated systemic light-chain (AL) amyloidosis. Blood 2016; 128: 645.
5. Comenzo RL, Vosburgh E, Falk RH, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. Blood 1998; 91: 3662-3670.
6. Comenzo RL, Hegenbart U, Sancharawala W, et al. High rates of overall and complete haematologic response in a prospective phase ½ study of weekly and twice weekly bortezomib in relapsed AL amyloidosis. Amyloid 2010; 17: 83-84.
7. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. Leukemia 2012; 26: 2317-2325.
8. Dhondapkar M, Jagannath S, Vesole D, et al. Treatment of AL amyloidosis with dexamethasone plus alpha interferon. Leukemia and Lymphoma 1997; 27: 351-356.
9. Dietrich S, Schönland SO, Benner A, et al. Treatment with intravenous melphalan and dexamethasone is not able to overcome the poor prognosis of patients with newly diagnosed systemic light chain amyloidosis and severe cardiac involvement. Blood 2010; 116(4): 522-528.
10. Dispenzieri A, Lacy M, Rajkumar S, et al. Poor tolerance to high doses of thalidomide in patients with primary systemic amyloidosis. Amyloid 2003; 10: 257-261.
11. Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, et al. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: Mayo stratification of myeloma and risk-adapted (mSMART) consensus statement. Mayo Clin Proc 2015; 90(8): 1054-1081.
12. Dispenzieri A, Lacy M, Zeldenrust S, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. Blood 2007; 109: 465-470.

## AL AMYLOIDÓZA

13. D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, et al. Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis: A center for international blood and marrow transplant research study. *J Clin Oncol* 2015; 33(32): 3741–3749.
14. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia* 2018; 32(9): 1883–1898.
15. Gertz M, Lacy M, Dispenzieri A, et al. Risk-adjusted manipulation of melphalan dose before stem cell transplantation in patients with amyloidosis is associated with a lower response rate. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 1025–1031.
16. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis. A consensus opinion from the 10th international symposium on amyloid and amyloidosis. *Amer J Hematol* 2005; 79: 319–328.
17. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response. *Haematologica* 2007; 92(10): 1415–1418.
18. Gertz MA. I dont know how to treat amyloidosis. *Blood* 2010; 116: 507–508. (Gertz 2010a)
19. Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid* 2010; 17(Suppl 1): 48–49. (Gertz 2010b)
20. Gertz MA, Landau H, Comenzo RL, et al. First-in-human phase I/II study of NEOD001 in patients with light chain amyloidosis and persistent organ dysfunction. *J Clin Oncol* 2016; 34(10): 1097–1103.
21. Hájek R, Maisnar V, Krejčí M, Minařík J, Radocha J, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfuzie Hematol dnes* 2018; 24(Suppl 1): 1–157.
22. International Myeloma Working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit J Haematol* 2003; 121: 749–757.
23. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 83–93.
24. Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2007; 92: 1351–1358.
25. Kastiris E, Wechalekar E, Dimopoulos M, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *Journal of Clin Oncol* 2010; 28: 1031–1037.
26. Kastiris E, Leleu X, Arnulf B, et al. A randomized phase III trial of melphalan and dexamethasone (MDex) versus bortezomib, melphalan and dexamethasone (BMDex) for untreated patients with AL amyloidosis. *Blood* 2016; 128: 646.
27. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette LA, et al. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood* 2017; 130: 900–902.
28. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (CRd) for light chain amyloidosis: long term results from a phase 2 trial. *Blood* 2012; 112: 4860–4867.
29. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: Colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997; 336: 1202–1207.
30. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9.
31. Lagos GG, Lentzsch S, Comenzo RL, et al. Final results of a phase 2 study of bendamustine in combination with dexamethasone in patients with previously treated systemic light-chain (AL) amyloidosis. *Blood* 2016; 128: 4523.
32. Landau H, Hassoun H, Rosenzweig MA, et al. Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2013; 27(4): 823–828.
33. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108: 2520–2530.
34. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012; 119: 4391–4394.
35. Milani P, Schönland S, Merlini G, et al. Treatment of AL amyloidosis with bendamustine: a study of 122 patients. *Blood* 2018; 132: 1988–1991.
36. Moreau P. Autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis: a standard therapy? *Leukemia* 1999; 13: 1929–1931.
37. Moreau P, Jaccard A, Benboubker L, et al. Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly-diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase ½ dose escalation study. *Blood* 2010; 116: 4777–4782.
38. Palladini G, Perfetti V, Obici L, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103: 2936–2938.
39. Palladini G, Perfetti V, Perlini S, et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood* 2005; 105: 2949–2951.
40. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007; 110: 787–788.
41. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood* 2016; 128: 159–168.
42. Palladini G, Russo P, Lavatelli F, et al. Treatment of patients with advanced cardiac AL amyloidosis with oral melphalan, dexamethasone and thalidomide. *Ann Hematol* 2009; 88: 347–350.
43. Palladini G, Folli A, Milani P, et al. Oral melphalan and dexamethasone for AL amyloidosis: efficacy, prognostic factors and response criteria. *Amyloid* 2010; 17: 81–82.

44. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4514–4549. (Palladini 2012a)
45. Palladini G, Russo P, Foli A, et al. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann Hematol* 2012; 91: 89–92. (Palladini 2012b)
46. Palladini G, Russo P, Milani P, et al. A phase II trial of cyclophosphamide, lenalidomide and dexamethasone in previously treated patients with AL amyloidosis. *Haematologica* 2013; 98: 433–436.
47. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015; 126(5): 612–615.
48. Reece DE, Hegenbart U, Santhorawala V, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase ½ study. *Blood* 2011; 118: 865–873.
49. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med* 2015; 373(12): 1106–1114.
50. Ryšavá R, Straub J, Vacková B, et al. Results of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in one Czech center. *Amyloid*. 2011; 18(Suppl 1): 139–141.
51. Ryšavá R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Oct 8. doi: 10.1093/ndt/gfy291
52. Santhorawala V, Skinner M, Quillen K, et al. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation. *Blood* 2007; 110: 3561–3563. (Santhorawala 2007a)
53. Santhorawala V, Wright D, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 2007; 109: 492–496. (Santhorawala 2007b)
54. Santhorawala V, Wright DG, Quillen K, et al. Tandem cycles of high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation increase the response rate in AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(6): 557–562. (Santhorawala 2007c)
55. Santhorawala V, Sun F, Quillen K, et al. Long-term outcome of patients with amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. *Blood* 2015; 126(20): 2354–2347.
56. Santhorawala V, Shelton AC, Lo S, Varga C, Sloan JM, Seldin DC. Pomalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 1 and 2 trial. *Blood* 2016; 128(8): 1059–1062.
57. Santhorawala V, Palladini G, Kukreti V, et al. A phase ½ study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Blood* 2017; 130(5): 597–605.
58. Seldin D, Choufani E, Dember L, et al. Tolerability and efficacy of thalidomide for the treatment of patients with light chain-associated (AL) amyloidosis. *Clinical Lymphoma* 2003; 3: 241–246.
59. Sidana S, Narkhede M, Elson P, et al. Neuropathy and efficacy of once weekly subcutaneous bortezomib in multiple myeloma and light chain (AL) amyloidosis. *Plos One* 2017; 9; 12(3): e0172996.
60. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, et al. Stem cell transplantation for light chain amyloidosis: decreased early mortality over time. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1323–1329.
61. Skinner M, Anderson J, Simms R, et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone and colchicine versus colchicine only. *Am J Med* 1996; 100: 290–298.
62. Skinner M, Santhorawala V, Seldin D, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Int Med* 2004; 140: 85–93.
63. Specter R, Santhorawala V, Seldin DC, et al. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(3): 881–886.
64. Tapan U, Seldin DC, Finn KT, et al. Increases in B-type natriuretic peptide (BNP) during treatment with lenalidomide in AL amyloidosis. *Blood* 2010; 116(23): 5071–5072.
65. Venner CP, Lane T, Foard D, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 2012; 119: 4387–4390.
66. Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanatham S, et al. A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. *Leukemia* 2014; 28(12): 2304–2310.
67. Vesole DH, Perez WS, Akasheh M, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with primary systemic amyloidosis: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 880–888.
68. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 457–464.
69. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013; 121: 3420–3427.
70. Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Brit J Hematol* 2015; 168: 186–206. (Wechalekar 2015a)
71. Wechalekar AD, Whelan C, Lachmann H, et al. Oral doxycycline improves outcomes of stage III AL amyloidosis – a matched case control study. *Blood* 2015; 126: 732. (Wechalekar 2015b)

### Seznam použitých zkratk

- AF** – alkalická fosfatáza  
**AI** – apolipoprotein  
**AL** – amyloid tvořený lehkými řetězci imunoglobulinu  
**ALA** – AL amyloidóza  
**ALP** – alkalická fosfatáza  
**anti-CD38** – monoklonální protilátka proti receptoru CD38  
**A-PC** – klonální plazmocyty

## AL AMYLOIDÓZA

aPTT	- aktivovaný parciální tromboplastinový čas	M-FC	- multiparametrická průtoková cytometrie
ASCT	- autologní transplantace krvetvorných buněk	MGRS	- <i>monoclonal gammopathy of renal significance</i> ; monoklonální gamapatie renálního významu
ATTR	- transthyretinová hereditární amyloidóza	MGUS	- monoklonální gamapatie nejistého významu
AV	- atrioventrikulární blokáda	MIG	- monoklonální imunoglobulin
A $\beta_2$ M	- hemodialyzační amyloidóza	MM	- mnohočetný myelom
BDex	- bortezomib, dexamethason	MR	- magnetická rezonance
BMDex	- bortezomib, melfalan, dexamethason	NGS	- sekvenování nové generace
BNP	- mozkový natriumuretický peptid, <i>brain natriuretic peptide</i>	NHL	- non-Hodgkinův lymfom
CB-U	- proteinurie	N-PC	- polyklonální plazmocyty
CMG	- Česká myelomová skupina	NR	- bez léčebné odpovědi
CNS	- centrální nervová soustava	NS	- nefrotický syndrom
CPHPC	- R-1-[6-[R-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl] pyrrolidine-2-carboxylic acid; miridesap	NT-proBNP	- propeptid mozkového natriuretického peptidu
CR	- kompletní remise	OS	- celkové přežití
CT	- počítačová tomografie	PC	- plazmocyty
CyBorD	- cyklofosfamid, bortezomib, dexamethason	PCR	- polymerázová řetězová reakce
dFLC	- diference hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu	PET/CT	- pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie
DKK	- dolní končetiny	PR	- parciální remise
DNA	- deoxyribonukleová kyselina	RR	- počet léčebných odpovědí
DPD scan	- scintigrafie s užitím kyseliny 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboxylové	RTG	- standardní radiografie
eGRF	- clearance kreatininu	SAA	- sérový amyloid A
ECHO	- echokardiografie	SAP	- glykoprotein (sérová amyloidní P komponenta)
EKG	- elektrokardiografie	SPE	- standardní elektroforéza bílkovin séra
EMB	- endomyokardiální biopsie	sy	- syndrom
EMG	- elektromyografie	TK	- tlak krve
ESRD	- <i>end-stage renal disease</i>	TnI	- troponin I
FFPE	- materiál fixovaný formalinem a zalitý do parafinu	TnT	- troponin T
GF	- glomerulární filtrace	TRM	- riziko úmrtí v souvislosti s transplantací
GIT	- gastrointestinální trakt	TTR	- transthyretin
HCDD	- nemoc z ukládání těžkých řetězců	UPE	- elektroforéza proteinů moči
HRCT	- počítačová tomografie s vysokým rozlišením	UZ	- ultrazvukové vyšetření
IFE	- imunofixační elektroforéza	VFN	- Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
IgA	- typ monoklonálního imunoglobulinu A	VGPR	- velmi dobrá parciální remise
IgD	- typ monoklonálního imunoglobulinu D	VLŘ	- volné lehké řetězce
IgG	- typ monoklonálního imunoglobulinu G	WM	- Waldenströмова makroglobulinemie
IgM	- typ monoklonálního imunoglobulinu M		
IHC	- imunohistochemie		
IMIdy	- imunomodulační léky		
IMWG	- International Myeloma Working Group		
KD	- kostní dřeň		
LCDD	- nemoc z ukládání lehkých řetězců		
LŘ	- lehké řetězce (v séru)		
MDex	- melfalan, dexamethason		

### Podíl autorů na rukopisu

T. P. (vytvoření základní osnovy guidelines, napsání rukopisu, revize rukopisu); R. H. (vytvoření základní osnovy, napsání dílčí části rukopisu, revize rukopisu); Z. A. (připomínky, revize rukopisu); P. F. (napsání dílčí části rukopisu, připomínky, revize rukopisu); P. F. (napsání dílčí části rukopisu, připomínky, revize rukopisu); D. H. (připomínky, revize rukopisu); T. J. (připomínky, revize rukopisu); Z. Ch. (připomínky, revize rukopisu); V. M. (připomínky, revize rukopisu); R. R. (připomínky, revize rukopisu);

V. Š. (připomínky, revize rukopisu); I. Š. (připomínky, revize rukopisu)

Janssen-Cilag, BMS) nedeklarují v souvislosti se vznikem a přípravou rukopisu žádný konflikt zájmů.

#### **Prohlášení o konfliktu zájmů**

R. H. (honoráře, přednášky, konzultace a nefinanční podpora od firmy Janssen); T. J. (honoráře, přednášky: Amgen, Takeda, Janssen); V. M. (honoráře, přednášky, konzultace a nefinanční podpora od firmy Janssen); T. P.; Z. A.; P. F.; P. F.; D. H.; Z. Ch.; R. R.; V. Š. a I. Š. (honoráře: Celgene, Amgen, Janssen-Cilag, Takeda, BMS, Novartis, Sanofi; přednášky: Celgene, Amgen, Janssen-Cilag, Takeda, BMS, Novartis; konzultace Celgene, Amgen, Janssen-Cilag, Takeda, BMS, Novartis, Sanofi; nefinanční podpora Celgene, Amgen,

KORESPONDENČNÍ ADRESA:

**MUDr. Tomáš Pika, Ph.D.**

Hemato-onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

e-mail: tomas.pika@seznam.cz

*Doručeno do redakce: 24. 1. 2019.*

*Přijato po recenzi: 28. 1. 2019.*