

Mění se přístup k léčbě AL-amyloidózy – editorial

L. Elbl

Kardiologická ambulance Brno – Lesná, vedoucí pracoviště prof. MUDr. Lubomír Elbl, CSc.

Adam Z et al. Transplantace srdce a následná léčba AL-amyloidózy. Vnitř Lék 2013; 59(2): 136–147.

Primární AL-amyloidóza (immunoglobulin light chain amyloidosis) je závažné systémové onemocnění, při kterém dochází k ukládání amyloidu do řady orgánových systémů s postupnými projevy jejich selhávání. Amyloidóza z lehkých řetězců vzniká v důsledku tvorby monoklonálních lehkých řetězců se specifickou mutací. Díky této odchylné struktuře amyloidogenní lehké řetězce spontánně agregují, vznikají tak oligomery, které vytvářejí depozita amyloidových fibril ve stabilní lineární struktuře nebo se ukládají ve formě amorfních hmot (light chain deposition disease). Amyloidogenní lehké řetězce jsou produkovány monoklonálními plazmatickými buňkami, které jsou lokalizované především v kostní dřeni. **Počet plazmocytů bývá zvýšen jen nepatrně, klonálních plazmocytů je podstatně méně než v případně mnohočetného myelomu.** Cestou hematoogenní se amyloidogenní lehké řetězce imunoglobulinů dostávají k cílovým orgánům, v nichž se usazují. AL-amyloidóza je onemocnění s incidencí asi 9/1 milion obyvatel/rok, v průměrném věku 65 let. Méně než 10 % nemocných je ve věku pod 50 let [1,2].

Asi u 50 % nemocných jsou přítomna depozita amyloidu v myokardu, především levé komoře srdeční. Tento stav vede k patologické hypertrofii, kdy může napodobovat jinou patologickou jednotku – hypertrofickou kardiomyopatii, ve finálním stadiu restriktivní

formu [3]. S ohledem na výskyt arytmií, současnou poruchu funkce autonomního nervového systému a vývoj srdečního selhání je nález infiltrace myokardu amyloidem velmi závažný, doprovázený vysokou mortalitou. Ještě v 80. letech minulého století se hematologové domnívali, že AL-amyloidóza je neléčitelné onemocnění při postižení srdce nebo ledvin s mediánem přežití menším než 1 rok. Uvádí se, že medián přežívání od doby stanovení diagnózy je 13 měsíců, pokud je pacient adekvátně léčen, pokud srdeční selhávání není léčeno, pak je medián asi 4 měsíce. Jiná data ukazují na 50–80 % roční mortalitu po vzniku symptomů srdečního selhání [4].

Blízkým příbuzným AL-amyloidózy je mnohočetný myelom, maligní onemocnění tvořící 10 % všech hematologických malignit, jehož incidence se pohybuje mezi 3–4/100 000 obyvatel. Ročně je v České republice diagnostikováno kolem 400 nových případů. Medián věku pacientů je 66 let a jen 2 % pacientů je ve věku pod 40 let. Maligní mutace vzniká na úrovni lymfocytu, který vyžívá v patologické plazmocytu. Ty secernují cytokiny zodpovědné za symptomy nemoci, ale i monoklonální imunoglobulin v komplexní formě nebo jako lehké řetězce, který může sám vést k řadě patologických stavů [5,6].

Moderní léčba mnohočetného myelomu významně prodloužila dobu

přežívání nemocných. Vedle klasické chemoterapie a vysokodávkované chemoterapie se nově používá imunomodulační léčba thalidomidem a lenalidomidem a dále moderní terapii inhibitory proteazomů, např. bortezomibem. U relabující agresivní nemoci zvláště v intervalu pod 1 rok po iniciální léčbě je nutno použít vysokodávkovanou chemoterapii (high dose melfalan) za podpory podání autologních krevetvorných buněk. Tato léčba významně prodloužila medián přežití nemocných na více než 7 let. Je logické očekávat, že tyto postupy se mohou uplatnit i v léčbě AL-amyloidózy. Léčba AL-amyloidózy je proto plně v rukou hematologa a je založena na podání klasické chemoterapie. Léčebné výsledky byly zlepšeny právě zavedením aplikace vysokodávkované chemoterapie za podpory transplantace autologních kmenových buněk. Nicméně podání této léčby není bez rizika stran vlastní kardiotoxicity, zvláště na pozadí již poškozeného srdce. Vzniká tak vlastně bludný kruh, kdy závažné onemocnění znemožní provedení léčebného plánu [7,8].

Jednou z možností, jak tuto situaci řešit, je zavedení transplantace srdce před léčbou AL-amyloidózy s cílem kardiologické stabilizace pacienta s možností aplikace intenzivní onkologické léčby a s nadějí o dosažení co nejdelší doby remise. Pokud zde bude platit uvedený věkový průměr, věk přinášející

těž řadu dalších komplikací a komorbidit, zhorší se indikační kritéria k provedení transplantace srdce (TS) ze strany kardiologa. Je proto logické, že počty nemocných takto léčených jsou v jednotlivých centrech velmi malé [9,10].

Pohlédneme na některé registry velkých mezinárodních transplantčních center. V Itálii Allani et al sledovali v období let 1991–2004 osm nemocných zařazených na waiting list k provedení TS. Transplantace byla nakonec provedena u pěti. Tři zemřeli po TS pro progresi amyloidózy [11]. Zkušenosti z Anglie shrnul Dubrey et al. Autoři sledovali 24 nemocných po TS. Pětileté přežívání bylo jen 38 % ve srovnání se 67 % po TS z jiné příčiny. Hlavní příčinou mortality byla vždy progresie srdeční amyloidózy [12]. Mignot et al shrnul zkušenosti z Francie. V letech 2001–2006 byla TS pro srdeční postižení u AL-amyloidózy provedena u 8 pacientů. Medián 26 měsíců přežívalo 6 nemocných v hematologické remisi [13]. Do španělského registru kandidátů TS bylo v letech 1984–2009 zařazeno 25 (0,4 %) pacientů s amyloidózou a restriktivní kardiomyopatií. Pětileté přežívání 46 % bylo podstatně nižší ve srovnání s 78 % u pacientů transplantovaných z jiných příčin. Hlavním důvodem mortality je systémové postižení amyloidem [14]. Zkušenosti z transplantčního centra v Houstonu (USA) publikovali Estep et al v loňském roce. V letech 2004–2012 bylo indikováno 891 nemocných k provedení TS nebo k napojení na mechanickou srdeční podporu. Z tohoto počtu bylo 12 (2 %) nemocných s AL-amyloidózou a srdečním selháním. Transplantováno bylo 9 nemocných, z nichž 1 zemřel na multiorganové selhání do 30 dnů po TS a ostatní žijí 1–90 měsíců po provedení TS. U 4 nemocných byla provedena následná onkologická léčba vysokodávkovanou chemoterapií s podáním autologních kmenových buněk s odstupem 6–16 měsíců po TS [15].

Publikovaná práce autorů Adam et al se soustřeďuje na medicínsky

velmi významný léčebný proces, na druhé straně u poměrně vzácné diagnózy, resp. její komplikace. Uvedený postup je logický, ale na základě citovaných dat z velkých světových center nelze doposud spolehlivě hodnotit statisticky větší soubory. Jedná se spíše o vyhodnocení jednotlivých kauzistik. Jestliže kardiolog, resp. kardiochirurg umožní hematoonkologovi léčit onemocnění agresivním protokolem, má pacient dobré vyhlídky na prodloužení života se zlepšenou kvalitou života. Prozatím máme výsledky krátkodobého až střednědobého sledování nemocných, které ale na druhé straně poukazují na poměrně vysoký počet relapsů a úmrtí pacientů na základní chorobu. Je proto důležité získávat všechny dostupné informace o výsledcích této náročné terapie u jednotlivců.

V současné době jsme svědky na-prosto unikátního léčebného postupu u dvou onemocnění dvěma velmi náročnými metodami – provedení dvou transplantací. Přístup kardiologa, kardiochirurga umožní hematoonkologovi podat nejúčinnější terapii, která je v současnosti k dispozici. Ovšem i tato léčebná metoda není indikována u všech pacientů s AL-amyloidózou. Pozdní diagnostika, víceorganové poškození amyloidem, závažné komorbiditity předem diskvalifikují tyto nemocné. Předpokladem úspěchu je též krátká čekací doba na srdce dárce a minimální systémové poškození dalších orgánů amyloidem.

Indikace k TS u onkologických pacientů a pacientů s AL-amyloidózou srdce prochází zásadním vývojem, jsou přehodnocována indikační kritéria. U onkologických pacientů je dominantou toxické poškození myokardu vlastní terapií (antracykliny, trastuzumab, ozáření srdce apod.). Kolem 50 % nemocných může mít subklinickou kardiomyopatii, u 5–10 % nemocných vznikne symptomatické srdeční selhávání. Dobrá onkologická prognóza nemocného je základním předpokladem k provedení TS. Oliveira

et al zjistili u 232 transplantovaných v období let 2000–2008 pětileté přežívání po TS v 71 % u onkologických nemocných a 74 % u pacientů s TS z jiné příčiny [16].

Výsledky transplantací u pacientů s AL-amyloidózou jsou podstatně horší. Pětiletého přežívání po TS dosahuje mezi 38–54 % nemocných, což je podstatně méně než u jiných diagnóz. Přispívá k tomu i poškození jiných orgánů systémovou amyloidózou a rekurence amyloidózy v transplantovaném srdci. Nicméně i tak se díky TS dožívají déle než bez transplantace. AL-amyloidóza má nejhorší prognózu již s ohledem na fakt, že v době zařazení na waiting list pro TS < 5 % nemocných má jen izolované poškození srdce. Pokud je spojena TS s další agresivní onkologickou léčbou, zlepšují se celkově léčebné výsledky. Na pracovištích, kde po TS byla podána moderní léčba, pětileté přežívání se dostává nad 60 % ve srovnání s historickými léčebnými postupy, kdy se dosahovalo přežití kolem 20 % [9,10].

Pevně věřím, že prezentace předložených informací přispěje k časné diagnostice amyloidózy a dá nám příležitost úspěšně intervenovat za účelem dosažení co nejlepších léčebných výsledků.

Literatura

1. Ščudla V, Pika T. Současné možnosti léčby systémové AL amyloidózy. Vnitř Lék 2009; 55: (Supl. 1): 77–87.
2. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 2003; 349: 583–596.
3. Nihoyannopoulos P, Dawson D. Restrictive cardiomyopathies. Eur J Echocardiography 2009; 10: 23–33.
4. Garcia-Pavia P, Tome-Esteban MT, Rapezzi C. Amyloidosis. Also a Heart Disease. Res Esp Cardiol 2011; 64: 797–808.
5. Ščudla V, Pika T. Monoklonální gamapathie nejistého významu ve světle současných poznatků. Klin Biochem Metab 2009; 17: 62–71.
6. Adam Z, Krejčí M, Neubauer J et al. Mnohočetný myelom. Postgraduální medicína 2011; 5: 492–503.
7. Sher T, Hayman SR, Gertz MA. Treatment of Primary Systemic Amyloidosis (AL): Role of Intensive and Standard Therapy. Clin Adv Hematol Oncol 2012; 10: 644–651.

8. Roy V. Autologous stem cell transplant for AL amyloidosis. *Bone Marrow Res* 2012; 2012: 238961.
9. DePasquale E, Nasir K, Jacoby D. Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy post heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 1269–1275.
10. Nohria A. Should we avoid heart transplantation in cardiomyopathy due to radiotherapy/chemotherapy or amyloidosis? The devil is in the details. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 1253–1256.
11. Alloni A, Pellegrini C, Ragni T et al. Heart transplantation in patients with amyloidosis: single-center experience. *Transplant Proc* 2004; 36: 643–644.
12. Dubrey SW, Burke MM, Hawkins PN et al. Cardiac transplantation for amyloid heart disease: the United Kingdom experience. *J Heart Transplant* 2004; 23: 1142–1153.
13. Mignot A, Varnous S, Redonnet M et al. Heart transplantation in systemic (AL) amyloidosis: a retrospective study of eight French patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 523–532.
14. Roig E, Almenar L, Gonzalez-Vilchez F et al. Outcomes of heart transplantation for cardiac amyloidosis: subanalysis of the Spanish registry for heart transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9: 1414–1419.
15. Estep JD, Bhimaraj A, Reyes-Cordero AM et al. Heart transplantation and end-stage cardiac amyloidosis: a review and approach to evaluation and management. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2012; 8: 8–16.
16. Oliveira GH, Hardaway BW, Kucheryavaya AY et al. Characteristics and survival of patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 805–810.

prof. MUDr. Lubomír Elbl, CSc.

www.kardiolesna.cz

e-mail: kardiologie.lesna@seznam.cz

Doručeno do redakce: 15. 1. 2013

www.urologickelisty.cz