

## Je smysluplné transplantovat ledvinu nemocným s AL amyloidózou? Dlouhodobé výsledky.

Herrmann SMS, Gertz MA, Stegall MD, et al. Long-term outcomes of patients with light chain amyloidosis (AL) after renal transplantation with or without stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2032–2036.

**A**L (light chain) amyloidóza je nejčastější komplikací paraproteinemických onemocnění, kdy se monoklonální lehké řetězce (či jejich fragmenty) ukládají ve tkáních ve formě depozit struktury  $\beta$ -skládaného listu. Ledviny jsou nejčastěji postiženým orgánem, kdy typickým nálezem bývá neselektivní proteinurie u 70 % postižených jedinců a nefrotický syndrom (NS) těžkého stupně až u 30 % z nich. Erytrocyturie se nevyskytuje často. Zhruba polovina

nemocných má v době stanovení diagnózy určitý stupeň renální dysfunkce, přičemž až 40 % z nich nakonec dospěje do selhání ledvin. Medián přežití u nemocných s AL amyloidózou vstupujících do dialyzačního léčení ale není příliš optimistický, ve studii Gertze a spol. (Gertz, 2009) to bylo 10,4 měsíce. Tento podíl nemocných s terminálním renálním selháním se v posledních letech významně zvyšuje, a to i díky účinnější léčbě, která dokáže navodit stabilizaci či dokonce remisi základního onemocnění. Velkým pokrokem v léčbě bylo zavedení vysokodávkované chemoterapie následované autologní transplantací periferních kmenových buněk (ASCT). Tato procedura prodlužuje přežívání nemocných s AL amyloidózou z 18 měsíců (při standardní léčbě kombinací melfalan a prednison) až na 46 měsíců. Ale i standardní léčba v současné době doporučovanou kombinací vysokodávkového dexamethasonu a melfalanu (MDex) zlepšila přežívání nemocných a znamená vhodnou alternativu zejména pro starší a vysoce rizikové nemocné, kteří nejsou indikováni k ASCT. Procento dosažených hematologických, ale i orgánových remisí se významně zvýšilo i se zavedením nových léčiv, jako jsou bortezomib, lenalidomid, pomalidomid, či staronového thalidomidu. S prodlužováním přežívání těchto nemocných přibývá těch, kteří dospějí do selhání ledvin a zahajují dialyzační léčbu. Transplantace ledviny (TxL) se doposud u těchto nemocných prováděla spíše výjimečně, zejména z obavy z recidivy onemocnění ve štěpu (pokud nemocný nepodstoupil úspěšnou ASCT), krátkého celkového přežívání z důvodu postižení dalších orgánů amyloidem (zejména srdce) či vyšší incidence infekcí.

Na Mayo Clinic v Rochestru bylo retrospektivně vyhodnoceno celkem 19 nemocných s AL amyloidózou, u nichž byla v období 1999–2008 provedena TxL. U 18 z nich šlo o TxL od živého dárce (13 od příbuzného a 5 od emočně spřízněného), v jednom případě byl dárce kadaverózní. Z těchto 19 nemocných bylo šest žen, medián věku činil 57 let. Potransplantační imunosuprese obsahovala klasickou kombinaci, tj. tacrolimus, mykofenolát mofetil a prednison, a protokolární biopsie byly prováděny ve čtyřech měsících a po jednom a dvou letech po TxL.

Primárním sledovaným ukazatelem studie bylo stanovení celkového přežití nemocných, celkového přežití štěpů a recidiva AL amyloidózy ve štěpu. Sekundárním sledovaným ukazatelem pak byla rejekce v Tx ledvině. Výsledná analýza zohledňovala rozdíly mezi nemocnými z hlediska typu a posloupnosti léčby a provedené TxL, takže vznikly tři podskupiny: TxL následovaná ASCT (1. skupina; 8 pacientů), ASCT následovaná TxL (2. skupina; 6 pacientů) a dále skupina TxL u nemocných, kteří dosáhli kompletní hematologické remise AL amyloidózy pomocí nemyeloablativní léčby (3. skupina; 5 nemocných). Důvody pro rozdílnou strategii v posloupnosti transplantací byly dány čistě historicky. ASCT byla do běžné léčby zavedena zhruba před 15 lety a postupným získáváním zkušeností s touto léčbou a stanovením přísných výběrových kritérií se dosáhlo jejích uspokojivých výsledků a nízké peritransplantační mortality (mortalita do 100 dní od provedené ASCT; běžně se nyní pohybuje kolem 5–7 %, zatímco iniciálně byla až 40 %) teprve v polovině minulého desetiletí. Proto první skupina nejprve prodělala TxL, a teprve poté ASCT. Druhá (pozdější) skupina již měla postup obrácený – nejprve ASCT, poté TxL. Nemocní v poslední skupině nepodstoupili ASCT buď z důvodu navození remise AL amyloidózy bez nutnosti ASCT, nesouhlasu s provedením ASCT, či z důvodu infekčních komplikací znemožňujících ASCT. Příprava (conditioning) před ASCT byla u všech nemocných provedena pomocí melfalanu v dávce 140–200 mg/m<sup>2</sup> v závislosti na renální funkci. Extrarenální projevy amyloidózy byly detekovány u 12 z 19 nemocných, přičemž u devíti se vyskytovalo i významné postižení myokardu.

Medián sledování nemocných činil 41,4 měsíce. V době zpracování dat přežívalo 79 % nemocných. Medián přežití štěpů se nelišil od mediánu celkového přežívání. Mezi jednotlivými skupinami se v celkovém přežívání neprojevil žádný rozdíl. Medián eGF byl 51,5 ml/min. Celkem u pěti nemocných se vyvinula akutní celulární rejekce; tři z nich byli v první skupině, přičemž dva z nich zemřeli. Recidiva AL amyloidózy ve štěpu byla prokázána u jednoho nemocného v první skupině (depozita amyloidu se ve štěpu objevila ještě předtím, než nemocný podstoupil ASCT) a jednoho ve třetí skupině (recidiva po 52 měsících po TxL; nemocný dostal kombinaci MDex). V žádném případě rejekce ani recidiva onemocnění ve štěpu nevedla ke ztrátě jeho funkce. Dvě zaznamenaná úmrtí se týkala jedinců s funkčním štěpem. V jednom případě šlo o úmrtí devět měsíců po TxL z důvodu plicní embolie, ve druhém u nemocného osm měsíců po TxL propukla cytomegalovirová infekce a současně u něj bylo diagnostikováno lymfoproliferativní onemocnění.

Na závěr autoři uzavírají svoje zkušenosti s prováděním TxL u nemocných s AL amyloidózou jako pozitivní a prognózu těchto nemocných jako příznivou. Podmínkou úspěšnosti TxL je předpoklad, že nemocný před provedením výkonu musí vykazovat jasné známky kompletní hematologické remise AL amyloidózy, bez ohledu na to, zda této remise bylo dosaženo pomocí ASCT či nemyeloablativní chemoterapie.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

Tento komentovaný článek je velmi cenný zejména z toho pohledu, že vyvrací dogma, že AL amyloidóza je neléčitelné onemocnění a prognóza nemocných vždy fatální. V roce 1999 byla publikována práce, kde přežívání nemocných po jednom, pěti a deseti letech od stanovení diagnózy dosahovalo 51, 16 a 5 % (Kyle, 1999). Současná medicína udělala obrovský krok kupředu jak v diagnostice, tak zejména v léčbě tohoto stále častěji se vyskytujícího onemocnění. Pravdou je, že onemocnění postihuje zejména starší jedince a častá prodleva v jeho diagnostice vede k tomu, že nemocným se dostane specializované péče pozdě, v době, kdy je již obtížné chorobu zvrátit. Pokud se to ale podaří a dosáhneme kompletní hematologické remise, pak nemocní mají šanci na zlepšení stavu a pozvolný ústup depozit amyloidu v orgánech. Pětileté přežívání pacientů po úspěšné ASCT se nyní pohybuje kolem 82 % (Skinner, 2004). Jak tedy v současné době definujeme kompletní hematologickou remisi AL amyloidózy? Jako úplné vymizení koncentrace paraproteinu v séru a moči a současně normální koncentrace volných lehkých řetězců (FLC), normální poměr  $\kappa/\lambda$  v séru a pokles počtu plazmatických buněk v kostní dřeni (při histologickém vyšetření z trepanobiopsie) pod 5 %. Jelikož u nemocných s pouze parciální remisi AL amyloidózy je větší riziko recidivy onemocnění v TxL, je nanejvýše opodstatněný požadavek, aby k TxL byli indikováni pouze nemocní s kompletní hematologickou remisí. Logickým se jeví i postup, kdy předradíme ASCT před TxL, čímž se opět minimalizuje riziko recidivy AL amyloidózy. Tento postup může mít ale dvě potenciální úskalí. Jedním je možnost, že ASCT nemusí být vždy úspěšná a u určitého procenta nemocných se paraprotein v séru objeví i po ASCT. Jde-li o jiný typ paraproteinu než před ASCT, jeho amyloidogenní potenciál je většinou malý. Jde-li o typ stejný, pak ASCT lze považovat za neúspěšnou a nemocný může být dle stavu a možností (počet kmenových buněk, které nemocný nasbíral před ASCT) indikován k druhé ASCT. Úplnou výjimkou nejsou ani kasuistická sdělení, kdy nemocný podstoupil ASCT třikrát. Druhým úskalím mohou být technické problémy spojené s prováděním ASCT v případech,

kdy u nemocných již došlo k renálnímu selhání a vyžadují dialýzu. Zde je často velmi problematické provádět dialýzu u pacientů po myeloablativní terapii, kteří jsou uloženi ve sterilních boxech, mají těžkou pancytopenii a jsou ohroženi jak krvácivými komplikacemi, tak infekcemi.

Výsledky této studie ukazují, že není rozdíl v přežívání štěpů a v přežívání nemocných, pokud se nejprve provede TxL a následně ASCT či obráceně. Velmi dobré výsledky přežívání štěpů v této kohortě nemocných mohou být do značné míry dány i tím, že v naprosté většině šlo o TxL od živých dárců, což nepochybně zlepšilo přežívání štěpů. Dojde-li k recidivě AL amyloidózy ve štěpu v situaci, kdy nejprve byla provedena TxL, pak je tato situace dobře řešitelná podáním kombinace MDex či ASCT. Tyto postupy pak často vedou k zastavení amyloidogeneze a nemocný může ještě řadu let přežívat s funkčním štěpem. O něco vyšší výskyt akutní celulární rejekce v první skupině si autoři komentovaného článku vysvětlovali tím, že u těchto nemocných (nejprve TxL, a pak ASCT) byla v době ASCT přechodně vysazena imunosuprese mykofenolát mofetilem, aby došlo k rychlejšímu přihojení kmenových buněk.

I když šlo o studii retrospektivní a provedenou u relativně malého počtu pacientů, ukázala, že TxL u nemocných s AL amyloidózou a kompletní hematologickou remisí se nemusíme bát a že prognóza těchto nemocných je překvapivě dobrá. Jediným faktem, který je potřeba ještě navíc zohlednit před oběma výkony, je kardiální status nemocného. Nemocní indikovaní k TxL či ASCT by neměli mít manifestní postižení myokardu amyloidem, to znamená, že klinicky by měl stav odpovídat maximálně NYHA II, bez převodních poruch na EKG, a vhodné je, aby troponin T byl  $< 0,06 \mu\text{g/l}$  a NT-proBNP  $< 330 \text{ ng/l}$  (v případě ESRD se tyto hodnoty zvyšují zhruba dvojnásobně) (Bridoux, 2011).

Všechna uvedená pravidla a doporučení se vztahují na nemocné, u nichž je AL amyloidóza důsledkem monoklonální gamapatie nejistého významu. Pokud jde o pacienty s AL amyloidózou jako komplikací mnohočetného myelomu (MM), tam je situace složitější a pravděpodobnost recidivy onemocnění ve štěpu vyšší. Navíc imunosuprese po TxL často vede k relapsu MM, který poté vyžaduje agresivní léčbu. V těchto případech je vhodné vyčkat a být obezřetnější s provedením TxL a indikovat ji až po delším období remise MM.

## Literatura

- Bridoux F, Ronco P, Gillmore J, Femand JP. Renal transplantation in light chain amyloidosis: coming out of the cupboard. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1766–1768.
- Gertz MA, Leung N, Lacy MQ, et al. Clinical outcome of immunoglobulin light chain amyloidosis affecting the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3132–3137.
- Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. Long-term survival (10-years or more) in 30 patients with primary amyloidosis. *Blood* 1999;93:1062–1066.
- Skinner M, Sanchorewala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patient with AL amyloidosis: an 8-years study. *Ann Intern Med* 2004;140:85–93.