

chirurgické excize a ošetření laserem může uplatnit intralezionální aplikace kortikosteroidů a dermabrazu. Systémová chemoterapie včetně léčby kortikosteroidy se pro svou neúčinnost u ložiskové AL amyloidózy nedoporučuje (Bird, 2004; Dominguez, 1996). Prozatím jen v experimentu byla s úspěchem použita léčba nízkomolekulární substancí CPHPC (R-1(R-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-6-oxo-hexanoyl) pyrrolidine-2-carboxylic acid), uplatňující se formou kompetitivní inhibice SAP na

fibrily amyloidu, vedoucí k jejich stabilizaci a degradaci (Pepys, 2002). Ložisková AL amyloidóza je v podstatě nevyléčitelná a většinou proto vyžaduje opakovanou lokální léčbu. Přestože má ve srovnání se systémovou AL amyloidózou mnohem příznivější prognózu, je i ložisková AL amyloidóza provázena významnou morbiditou, která závisí na závažnosti postižení a orgánové lokalizaci (Buadi, 2010).

19 AA REAKTIVNÍ AMYLOIDÓZA

19.1 Etiopatogeneze, diagnostika a klinický obraz

AA amyloidóza, historicky nazývaná reaktivní nebo sekundární amyloidóza, je onemocnění, vznikající v důsledku chronického zánětlivého procesu v organismu. V současnosti se AA amyloidóza vyskytuje především u dlouhodobě nedostatečně léčebně podchycených onemocnění, především u zánětlivých revmatických chorob, tj. revmatoidní artritidy (asi 50 % všech nemocných), juvenilní idiopatické artritidy, ankylozující spondylartritidy, chronických infekcí (např. bronchiektázie, subakutní bakteriální endokarditida), u systémových vaskulitid, nespecifických střevních zánětů včetně Crohnovy choroby a u některých zhoubných chorob (např. Hodgkinova choroba, karcinom plic a ledviny). Existuje ale i raritní forma „primární“ hereditární formy AA amyloidózy vznikající v důsledku mutace genu pro SAA a „idiopatická“ forma, při nichž se nepodaří vyvolávající proces odhalit (Ryšavá, 2013). K histologickému odlišení od AL amyloidózy přispívá inkubace tkáně s manganistanem draselným, vedoucím v důsledku oxidace, na rozdíl od AL amyloidózy, ke ztrátě afinity ke konžské červení. V diagnostice se ale uplatňuje především imunohistologické vyšetření využívající specifické protilátky proti amyloidu A. U AA amyloidózy jsou predilekčně postiženy ledviny, takže ¾ nemocných má v úvodu projevy nefrotického syndromu s časným rozvojem renální insuficience, časté je i postižení sleziny, jater a nadledvin případně i periferního nervového systému, zatímco postižení srdce je řídké a méně závažné nežli u systémové AL amyloidózy. Doba latence do vývinu sekundární AA amyloidózy je přibližně 17 let (Lachmann, 2010).

19.2 Léčba AA amyloidózy

Léčba AA amyloidózy má v plně rozvinuté fázi pouze omezené možnosti, klíčovým požadavkem je proto její prevence. Ta spočívá v dlouhodobém potlačení aktivity základní nemoci se snížením produkce cytokinů a SAA, vyřešení zánětlivého procesu s pomocí dlouhodobé léčby antibiotiky, případně i chirurgickým zákrokem, např. v případě bronchiektázií, osteomyelitidy aj. Podobně je za účelem potlačení aktivity revmatických onemocnění nutné využít všechny léčebné možnosti včetně kortikosteroidů a dalších léků modifikujících autoimunní revmatický proces (např. alkylační látky, metotrexat, leflunomid a sulfasalazin) (Tan, 1995). Neobyčejným přínosem, vedoucím ke stabilizaci a dlouhodobému potlačení klinické a laboratorní aktivity vyvolávající nemoci včetně snížení sérových hladin CRP a SAA, bylo zavedení biologické léčby s implementací monoklonálních protilátek proti TNF- α , případně jeho receptoru tj. TNF α -R (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab aj.), proti CD20 antigenu (rituximab, ocrelizumab) a proti dalším molekulám, např. receptoru pro IL-6 (tocilizumab), uplatňujícím se v patogenezi těchto chorob (Nakamura, 2010). Potlačení aktivity základního onemocnění vede nepřímou nejen k příznivému ovlivnění příznaků, ale i k ústupu depozit AA amyloidu v postižených orgánech. Průběh léčby lze s dostatečnou přesností monitorovat sledováním sérové hladiny CRP, dle dostupnosti i SAA. V léčbě familiární středozevní horečky (FMF) je velmi účinné použití humánního antagonisty receptoru IL-1 (Anakinra), rozšiřujícího dnes již historickou léčbu AA amyloidózy kolchicinem (Ryšavá, 2013; Shinkai, 2007). U naprosto refrakterních forem RA a systémové sklerodermie byla velmi výběrově a s dočasným úspěchem použita vysokodávkovaná léčba s transplantací autologních periferních kmenových buněk. V případě dominantního postižení renální funkce je léčbou volby zařazení nemocného do hemodialyzačně-transplantačního pro-

gramu. Předpokladem úspěchu transplantační léčby je dobrá kontrola základní nemoci, rekurence amyloidózy v transplantovaném orgánu není v tomto případě příliš častá. V případě závažného, léčebně jinak neovlivnitelného NS přichází v úvahu chirurgická nebo medikamentózní nefrektomie (vysoké dávky cyklosporinu A nebo NSAID) (Ryšavá, 2013). Délka života nemocných

s AA amyloidózou je vzhledem k potenciální reverzibilitě procesu, včetně zlepšení funkce ledvin v případě zvládnutí základní nemoci mnohem příznivější, nežli u AL amyloidózy a činí ~ 12 let (Obici, 2012). Nepříznivým PF AA amyloidózy je dlouhodobé přetrvávání vysoké hladiny CRP (Lachmann, 2010).

20 ATTR AMYLOIDÓZA

Transthyretinová amyloidóza (ATTR) je vzácným typem amyloidózy, při které jsou amyloidové fibrily tvořeny molekulami transthyretinu (prealbumin). V zásadě rozlišujeme dva typy ATTR a to získanou, tzv. senilní systémovou amyloidózu (SSA, ~ 4 %), kdy jsou agregáty fibril tvořeny tzv. divokým typem („wild-type“) transthyretinu a hereditární formy, u kterých jsou přítomny variantní typy transthyretinu, které jsou dány mutacemi genu pro transthyretin (Westermarck, 2007).

20.1 Senilní amyloidóza

Senilní amyloidóza (SSA) je nálezem převážně sekčním, klinická prezentace nebývá častá a dominantním klinickým příznakem je srdeční postižení, nejčastěji ve formě hypertrofické, restriktivní kardiomyopatie a/nebo ve formě dysrytmií, zejména supraventrikulárních arytmií. Dominantně bývají postiženi muži, ve věku > 80 let až v 25 %. K dalším projevům patří periferní polyneuropatie a syndrom karpálního tunelu (Quarta, 2012; Kapoor, 2011; Fikrle 2012). Klinická diagnostika spočívá v typizaci amyloidových mas nejčastěji metodou nepřímé imunohistochemie s použitím protilátky proti prealbuminu ve vzorcích odebraných nejčastěji endomyokardiální biopsií. V případě klinického podezření a zejména pozitivní rodinné anamnézy by mělo být provedeno i molekulárně genetické vyšetření k vyloučení vzácné hereditární formy ATTR amyloidózy s dominantním srdečním postižením (Val122 Ile) (Kapoor, 2011; Esplin, 2013; Fikrle, 2012). Léčba je symptomatická, ovšem v případě stavu s plně vyjádřenou, závažnou symptomatologií u relativně mladých nemocných je možno konzultovat transplantační centrum k posouzení indikace transplantace srdce (Esplin, 2013).

20.2 Hereditární ATTR amyloidóza

Jako příčina tvorby variantních typů transthyretinu u hereditárních forem ATTR bylo doposud rozpoznáno více jak 100 mutací, častý je endemický, familiární výskyt. Nejčastějším typem onemocnění je familiární amyloidová polyneuropatie (FAP) I. typu, autozomálně dominantně dědičné onemocnění, charakterizované v naprosté většině případů mutací genu v oblasti Val30Met (Zeldenrust, 2010; Benson, 2013; Westermarck, 2007). Vedoucím příznakem je progredující periferní senzomotorická polyneuropatie, dalšími příznaky pak postižení zažívacího traktu a myokardu, přičemž příznaky se začínají objevovat většinou od 3. – 4. decenia (Zeldenrust, 2010; Wixner, 2012). Kromě vlastního klinického obrazu a rodinné anamnézy je pro diagnostiku nejdůležitější biotický průkaz amyloidových mas s jejich typizací metodou nepřímé imunohistochemie, hmotnostní spektrometrie či elektronové mikroskopie. Nicméně jednoznačný průkaz analýzou DNA získané z periferní krve nemocného je v kombinaci s typickými příznaky dostačující. Průkaz mutovaného genu ATTR je proto nezbytnou součástí diagnostiky. (Zeldenrust, 2010, Ando, 2013). Kauzální léčbou je transplantace jater, neboť právě zde dochází k syntéze patologického mutovaného proteinu (Benson, 2013). V předtransplantačním období a dále i u nemocných s nemožností transplantace jater je léčba symptomatická, z léků je možno zvážit diflunisal (stabilizace TTR molekul) nebo doxycyklin v kombinaci s tauroursodeoxycholovou kyselinou (TUDCA) vedoucí k disrupci amyloidových mas. Ve vybraných případech lze po souhlasu zdravotní pojišťovny použít k léčbě tafamidis (Vyndaqel), stabilizující tetramery transthyretinu (Ruberg, 2012). Další typy hereditární ATTR formy jsou raritní a jejich výskyt v podmínkách ČR je nepravděpodobný.