proLékaře.cz | 16.9.2025

Souhrn doporučení 2013
„Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy“

A. DIAGNOSTIKA A STRATIFIKACE SYSTÉMOVÉ AL AMYLOIDÓZY

V této kapitole je tabulkovou formou předloženo klinické třídění amyloidóz, především je ale shrnuta problematika systémové AL amyloidózy z hlediska její symptomatologie, významu různých vyšetřovacích metod, racionálního diagnostického algoritmu a prognostické stratifikace.

Tab. 1 Zjednodušená klasifikace nejčastějších typů amyloidóz *(Kyle, 1995; Hassan, 2005)*

Klasifikace	Typ amyloidu	Prekurzorový protein
Systémová AL amyloidóza („primární amyloidóza“) Ložisková AL amyloidóza	AL AL	Ig-VL LŘ λ nebo κ Ig-VL LŘ λ nebo κ
AA amyloidóza („sekundární, reaktivní amyloidóza“)	AA	Protein A
Senilní systémová amyloidóza (získaná SSA)	ATTR	Transthyretin
Hereditární amyloidóza (familiární amyl. polyneuropatie)	ATTR	Transthyretin
Další hereditární typy amyloidózy AApoA-I AGel (finská hereditární amyloidóza) AFib ALys	 Apo A-I AGel AFib ALys	 Apolipoprotein A-I Gelsolin Fibrinogen A α Lysozym
Hemodialyzační amyloidóza	A-β2M	β2-mikroglobulin

AL - „light chain“ amyloidóza, LŘ - lehké řetězce monoklonálního imunoglobulinu, Ig - imunoglobulin

Tab. 2 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 Dysgeusie Dysestezie a parestezie DKK Obstipace a průjem Inkontinence moče a stolice Časté infekce Projevy krvácení do GIT Erektilní dysfunkce Suchost sliznic (sicca-like 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 (otisky 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 Nízká hodnota TK	Nefrotický syndrom Chronická renální insuficience Sy. karpálního tunelu Senzomotorická periferní neuropatie DKK („sy. neklidných nohou“) Autonomní neuropatie Městnavá srdeční slabost Poruchy rytmu Malabsorpční syndrom Paréza žaludku a syndrom pseudoobstrukce Séronegativní neerozívní artropatie Sy. obstrukce dýchacích cest, pleurální výpotek Ložiskové a difuzní plicní infiltráty Anasarka Hyposplenismus Hypotyreóza Addisonova choroba

DKK - dolní končetiny, GIT - gastrointestinální trakt, sy. - syndrom, TK - krevní tlak

003_THSUPPL_1213.indd 7 12/12/13 2:05:12 PM

proLékaře.cz | 16.9.2025

Tab. 3 Přehled vyšetření nezbytných pro diagnózu a určení stádia AL amyloidózy *(volně dle Dispenzieri, 2012)*

Všichni nemocní **Tkáňová biopsie** Necílená, případně cílená biopsie orgánů Barvení konžskou červení s průkazem metachromazie v polarizovaném světle Určení typu prekurzového proteinu některou z dostupných metod (imunohistochemie či imunofluorescence imuno-elektronová mikroskopie, hmotnostní spektrometrie) **Vyšetření krve a kostní dřeně** Vyšetření krevního obrazu Vyšetření kostní dřeně (aspirační a bioptické) včetně M-FC a imunohistochemie **Biochemické vyšetření séra** Alkalická fosfatáza (jaterní frakce) a GMT (časný signál infiltrace jater), bilirubin, kreatinin a glomerulární filtrace, albumin, kyselina močová, troponin, NT-proBNP (event. BNP), TrT, VLŘ séra (včetně indexu κ/λ), standardní gelová a imunofixační elektroforéza séra, hladina f. X **Vyšetření moče/24 hod.** Proteinurie/24 hod., případně PCR („protein/creatinin ratio"), dále i imunofixační vyšetření moče **Vyšetření srdce** RTG hrudníku EKG Echokardiografie včetně tkáňové dopplerometrie Holterovské monitorování srdeční činnosti
Výběrová indikace dle klinického obrazu Ultrazvukové (případně CT) vyšetření jater a sleziny MRI srdce HR-CT vyšetření plic Spirometrické vyšetření plic EMG Vyšetření vegetativních funkcí (Ewingův test) Endoskopie GIT Vyšetření stolice na tuky Hladina karotenu v séru Prealbumin HLC, včetně indexu HLC κ/λ (Hevylite)

M-FC – multiparametrická průtoková cytometrie, NT-proBNP – propeptid mozkového natriuretického peptidu, VLŘ – volné lehké řetězce imunoglobulinu, EKG – elektrokardiografie, CT – počítačová tomografie, RTG- standardní radiografie, MRI – magnetická rezonance, RTG – radiografie, HR – CT – „high resolution" počítačová tomografie, EMG – elektromyografie, GIT – gastrointestinální trakt, HLC- vyšetření párů těžkých/lehkých řetězců MIg („heavy/light chain")

Tab. 4 Diagnostická kritéria systémové AL amyloidózy dle IMWG *(Rajkumar, 2011; 2013)*

Musí být splněna všechna 4 kritéria:
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 kostní dřeně, případně slinné žlázy 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 či imunofluorescence - s použitím imunoelektronové mikroskopie (v ČR prozatím nedostupné) **4. Rozpoznání monoklonální proliferace plazmatických buněk na základě:** - přítomnosti M-proteinu v séru a/nebo v moči - abnormálního poměru VLŘ κ/λ v séru - průkazu populace monoklonálních plazmocytů v kostní dřeni (imunohistochemie nebo M-FC)

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

003_THSUPPL_1213.indd 8 12/12/13 2:05:12 PM

proLékaře.cz | 16.9.2025

Tab. 5 Průkaz postižení orgánů při systémové AL amyloidóze *(Gertz, 2005)*
(„Consensus opinion from the 10th International symposium on amyloid and amyloidosis, Tours, 2004“)

Ledviny	proteinurie/24 hod. > 0,5 g/den, převážně albuminurie
Srdce	ECHO: průměrná šířka stěny myokardu > 12 mm s vyloučením jiné kardiální příčiny
Játra	celková šíře jater > 15 cm s vyloučením pasivní kongesce kardiálního původu nebo hodnota jaterní frakce ALP > 1,5 krát vyšší oproti horní hranici normy
Nervový systém	periferní: klinické projevy symetrické senzomotorické periferní neuropatie DKK, autonomní: porucha evakuace žaludku, známky pseudoobstrukce, porucha vyprazdňování bez známek přímé orgánové infiltrace
GIT	v případě příznaků endoskopické vyšetření s odběrem bioptického vzorku
Plíce	bioptická verifikace v případě vyjádřených příznaků a radiografických známek intersticiálního postižení
Měkké tkáně	makroglosie, artropatie, klaudikace při podezření na vaskulární amyloidózu, kožní depozita amyloidu, myopatie a svalová pseudohypertrofie, lymfadenopatie (i lokalizovaná), syndrom karpálního tunelu

ECHO - echokardiografie, ALP - alkalická fosfatáza, DKK - dolní končetiny, GIT - gastrointestinální trakt

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.

Tab. 6 Diagnostický algoritmus systémové amyloidózy

Podezření na amyloidózu	klinické příznaky a laboratorní „varovné“ známky (elevace NT-proBNP, ALP, proteinurie > 0,5 g/den)
↓	
Provedení nezbytných vyšetření	
Biochemické vyšetření	SPE + IFE + UPE + FLC
Biopsie	**necílená** (podkožní tuk, rektum, jazyk) → *při negativitě* → **cílená** – dle dominantně postiženého orgánu (ledvina, myokard, játra)
	→ potvrzení přítomnosti amyloidu (metachromazie konžské červeně v polarizovaném světle)
	→ typizace amyloidu – **imunohistochemie/hmotnostní spektrometrie**
Vyšetření kostní dřeně	průkaz monoklonální plazmocelulární populace – imunohistochemie/průtoková cytometrie
	vyloučení asociace s MM, WM či NHL
Orgánové postižení	ALP, CB-U/den, renální funkce
	EKG, 2D ECHO, ev. MR myokardu
	UZ/CT břicha
Vyloučení hereditární amyloidózy	vyšetření DNA z periferní krve

SPE - elektroforéza sérových proteinů, IFE – imunofixace, UPE – elektroforéza proteinů moči, FLC – stanovení sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu, MM – mnohočetný myelom, MW – Waldenströmova makroglobulinemie, NHL – nehodgkinský lymfom, ALP – alkalická fosfatáza, CB-U – proteinurie, EKG – elektrokardiografie, ECHO – echokardiografie, MR – magnetická rezonance, UZ – ultrazvukové vyšetření, CT – vyšetření počítačovou tomografií

003_THSUPPL_1213.indd 9 12/12/13 2:05:12 PM

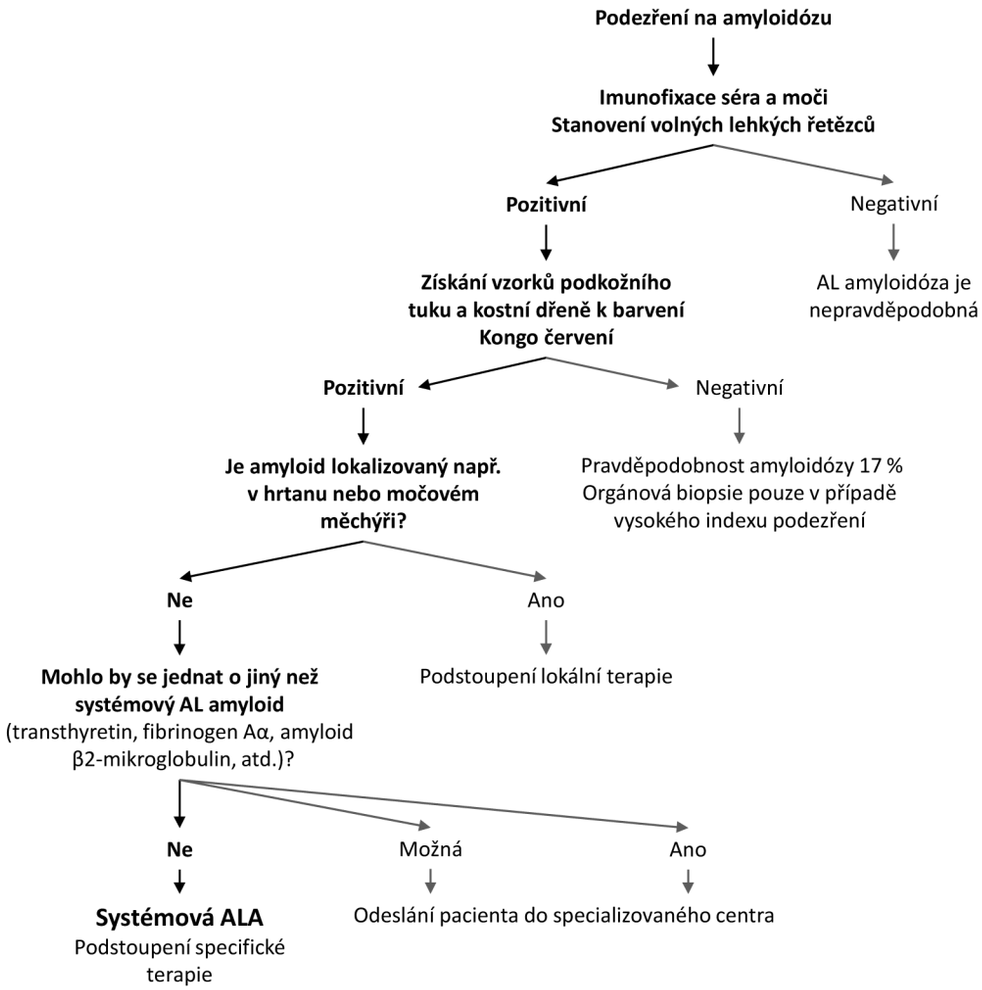
proLékaře.cz | 16.9.2025

Tab. 7 Varovné příznaky, nasvědčující možnosti systémové AL amyloidózy *(Merlini, 2012)*

Postižený orgán	Výskyt (%)	Časné „red flags“	Senzitivita (%)
Srdce	70	NT-proBNP > 332 ng/l BNP > 73 ng/l	100 89
Ledviny	70	Albuminurie > 0,5 g/24hod. eGF < 50 ml/min. na 1,73 m^2	
Játra	22	Zvýšení ALP a/nebo GMT při vyloučení jiných příčin	
Periferní a autonomní neuropatie	14	Neuropatická bolest a ztráta teplotního čití Erektilní dysfunkce	
Měkké tkáně Kožní purpura Makroglosie Svalová pseudohypertrofie	13	Syndrom karpálního tunelu	

NT-proBNP - propeptid mozkového natriuretického peptidu, BNP - mozkový natriuretický peptid, GF - glomerulární filtrace, ALP - alkalická fosfatáza, GMT - glutamyl transpeptidáza

Tab. 8 Diagnostický postup při rozpoznání AL amyloidózy *(modifikace dle Gertze, 2011)*

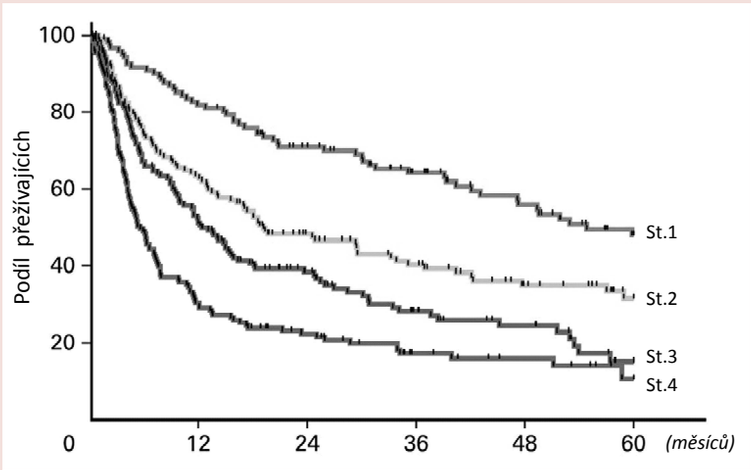


003_THSUPPL_1213.indd 10 12/12/13 2:05:12 PM

proLékaře.cz | 16.9.2025

Tab. 9 Revidovaný „Mayo Clinic“ stážovací systém systémové AL amyloidózy *(Kumar, 2012)*

Skóre 1: cTnT *(μg/l)* ≥ 0,025 ***nebo*** NT-proBNP *(pg/ml)* ≥ 1,800 ***nebo*** FLC-diff. *(mg/l)* ≥ 180				
Stadium	I	II	III	IV
Celkové skóre	0	1	2	3
Zastoupení *(%)*	25	27	25	23
OS *(měs.)*	94	40	14	6
5leté OS *(%)*	59	42	20	14



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-mozkový natriuretický peptid („N-terminal pro-brain natriuretic peptide“), FLC - volné lehké řetězce imunoglobulinu („free light chain“), OS - celkové přežití („overall survival“), St. – stadium mnohočetného myelomu

B. LÉČBA SYSTÉMOVÉ AL AMYLOIDÓZY

Historicky patří mezi nejúčinnější léky používané v léčbě amyloidózy glukokokortikoidy a alkylační látky (melfalan, cyklofosfamid) zpravidla používané v kombinaci. Dnes jde o léčebný standard zvláště u pacientů, kteří nemohou tolerovat intenzivnější léčbu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). U řady nemocných lze použít intenzivnější léčbu s využitím inhibitoru proteasomu bortezomibu (zpravidla první volba), s využitím imunomodulačních látek nebo s využitím autologní transplantace periferních kmenových buněk (ASCT). Cílem léčby je dosáhnout kompletní hematologické léčebné odpovědi (CR), což je předpokladem pro zastavení poškozování orgánů depozity volných lehkých řetězců a nastartování reparačních mechanismů, které vedou k orgánové léčebné odpovědi (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

Doporučení pro ASCT

Pro vybrané nemocné s AL amyloidózou mladší 65 let, s nevelkým poškozením organismu amyloidem a s dobrou srdeční funkcí je považována vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk za optimální léčebný postup. Je nutný individuální přístup zohledňující věk, celkový klinický stav pacienta, míru poškození orgánů při AL amyloidóze a přidružené další nemoci. Dávka melfalanu se pohybuje v rozmezí 100-200 mg/m^2 (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

Doporučení pro léčbu bortezomibem

Bortezomib má z dostupných léků pravděpodobně nejvyšší účinnost a v rámci nemyeloablativních postupů dosahuje nejvyššího počtu léčebných odpovědí při současné dobré toleranci léčby (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Dlouhodobé výsledky, vliv na celkové přežití však prozatím (v roce 2013) nejsou známé. Nejvyšší počet léčebných odpovědí přináší léčba kombinací bortezomibu s cyklofosfamidem nebo melfalanem a s dexametazonem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Kombinace bortezomibu s alkylačním cytostatikem a dexametazonem přináší podstatně vyšší počet léčebných odpovědí a kompletních remisí, pokud je použita v rámci léčby první linie než při jejím použití v rámci léčby relapsů (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

Doporučení pro léčbu thalidomidem

Thalidomid v kombinaci s dalšími léky je účinným lékem u AL amyloidózy. Jeho použití je provázeno

003_THSUPPL_1213.indd 11 12/12/13 2:05:15 PM

proLékaře.cz | 16.9.2025

významnou toxicitou. Počet CR a léčebných odpovědí je nižší a čas do dosažení léčebné odpovědi je delší než při léčbu bortezomibem. Thalidomid tak může být léčebnou alternativou pro nemocné refrakterní nebo nevhodné k jiné léčbě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

Doporučení pro léčbu lenalidomidem

Lenalidomid v kombinaci s dalšími léky vykazuje účinnost v léčbě AL amyloidózy, má ovšem také významnou toxicitu. Počet CR a léčebných odpovědí je nižší a čas do dosažení léčebné odpovědi je delší než při léčbě bortezomibem. Lenalidomid tak může být účinnou léčebnou alternativou především pro refrakterní nemocné či pacienty s polyneuropatií (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

Tab. 10 Definice hematologických léčebných odpovědí u pacientů s AL amyloidózou *(Gertz, 2005; Gertz, 2010; Comenzo, 2012)*

Kompletní remise (CR)	Parciální remise (PR)	Progrese
• Negativní výsledek průkazu monoklonálního imunoglobulinu v séru a v moči imunofixační elektroforézou • Normální poměr volných lehkých řetězců imunoglobulinů (FLC), normální absolutní hodnoty FLC	Více než 50% redukce FLC-diff	• Znovuobjevení prokazatelného monoklonálního imunoglobulinu z CR nebo opakovaně abnormální FLC poměr kappa /lambda •50% vzestup koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru z PR, nejméně ale o 5 g/l • Vzestup koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v moči nejméně o 200 mg/den • Vzestup koncentrace volného lehkého řetězce (FLC) nejméně o 50 %, absolutně na hodnotu vyšší než 100 mg/l
	Velmi dobrá parciální remise (VGPR)	
	Redukce FLC-diff na méně než 40 mg/l	
	No response (NR)	
	Léčebná odpověď méně než PR	

CR - kompletní remise, PR - parciální remise, VGPR - velmi dobrá parciální remise, NR - no response – nenaplněna kritéria PR ani progrese, FLC-diff: rozdíl mezi sérovými koncentracemi volných lehkých řetězců kappa a lambda

Tab. 11 Definice orgánových léčebných odpovědí u pacientů s AL amyloidózou *(Gertz, 2005; Gertz, 2010; Comenzo, 2012)*

Orgán	Léčebná odpověď	Progrese
Srdce	**NT-proBNP odpověď** (snížení > 30 % a zároveň snížení ≥ 300 ng/l u pacientů se vstupní hodnotou NT-pro BNP ≥ 650 ng/l; **nebo NYHA odpověď** (pokles o ≥ 2 stupně u pacientů se vstupní hodnotou NYHA 3 či 4)	**NT-proBNP progrese** (vzestup o >30 % a zároveň nárůst absolutní hodnoty o ≥ 300 ng/l); **nebo cTnT progrese** (nárůst ≥ 33 %); **nebo pokles EF** (snížení ≥ 10 %)
Ledviny	50% snížení 24hodinové proteinurie (nejméně 0,5 g/den) pokud předléčebná hodnota proteinurie je > 0,5 g/den. Kreatinin a kreat. clearence se nesmí zhoršit o více než 25 % vstupní hodnoty.	50% nárůst proteinurie za 24 hod (tato musí být vstupně nejméně 1g/den) – nejméně o 1g/den nebo zhoršení kreatininu nebo kreat. clearence o 25 %.
Játra	50% snížení abnormální hodnoty ALP Zmenšení velikosti jater nejméně o 2 cm – na základě UZ vyš.	50% zvýšení ALP nad nejnižší abnormální hodnotu
Periferní nervový systém	Zlepšení EMG nálezu	Progrese neuropatie dle EMG

003_THSUPPL_1213.indd 12 12/12/13 2:05:15 PM