

PROTOCOL DE DIAGNOSTIC, TRATAMENT ȘI MONITORIZARE PENTRU BOALA DE DEPOZIT A LANȚURILOR UȘOARE (LCDD) ȘI A MGUS + GLOMERULONEFRITA PROLIFERATIVĂ

Elaborat de: Sorina Bădeliță, Andreea Jercan, Daniel Coriu

Centrul de Hematologie și Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, București

Adresa mail contact: sorinabadelita@gmail.com

INTRODUCERE

Boala de depozit a lanțurilor ușoare (LCDD) este o proliferare monoclonală a plasmocitelor caracterizată prin prezența de depozite de lanțuri ușoare la nivel tisular, în diferite organe și care poate determina disfuncție de organ. O singură clonă de plasmocite este responsabilă de supraproducția de lanțuri ușoare libere (lanțurile libere kappa 80%; lanțuri libere lambda 20%).

Este o boală rară, a cărei incidență este necunoscută, dar s-a observat că este mai frecventă la bărbați.

Vârsta medie la diagnostic: 58 ani. S-au observat asocieri cu MM (50-60%) și MGUS (17%).

DIAGNOSTIC

LCDD este o boală de depozit non-amiloidică, Congo Red negativ în lumina polarizată și fără structură fibrilară la microscopia electronică.

AFECTARE MULTIORGANICĂ :

1. Rinichii sunt întotdeauna afectați:

- Insuficiență renală
- Proteinurie
- Hematurie microscopică
- Sdr Nefrotic

- 20% dintre pacienți sunt deja dializați la diagnostic

- 38% au boală renală în stadiu avansat (BRC std 4 sau 5)

2. Afectarea extrarenală simptomatică este rară :

➤ **Afectarea hepatică:**

- Ficatul este cel de-al 2 lea organ afectat
- Depozite în MB a căilor biliare și capilare sinusoide
- Apar HTP și ciroza

➤ **Afectarea cardiacă:**

- Cardiomiopatie restrictivă
- Cardiomegalie
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Aritmii
- Ecocardiografie: disfuncție diastolică; scăderea contractilității miocardului.

➤ **Afectarea pulmonară - rară**

- Afectează căile respiratorii mari și parenchimul pulmonar

➤ **Afectarea SN**

- Polineuropatia senzitivă sau senzitivo-motorie

➤ **Alte afectări:**

- Ganglioni limfatici
- Cutanată
- Splina
- Pancreas
- Tiroida

INVESTIGAȚII LA DIAGNOSTIC:

- Anamneză și examen clinic

- Hemogramă cu frotiu de sânge periferic
- Creatinină serică (clearance la creatinina), uree, ionogramă
- Calcemie, albumină serică
- LDH, beta 2microglobulină
- Electroforeza proteinelor serice și cuantificarea componentului monoclonal, Imunofixare proteine serice (¼ dintre pacienți au raport free kappa/lambda anormal în prezintă EFPS normale și Imunofixării negative)
- Dozarea imunoglobulinelor serice, dozarea lanțurilor ușoare libere serice (¼ dintre pacienți au raport free kappa/lambda anormal în prezența EFPS normale și Imunofixării negative)
- Proteinurie/24h, electroforeza proteinelor urinare, imunofixarea proteine urinare
- Puncție medulară și puncție biopsie osoasă (aproximativ 90% dintre pacienți au un infiltrat medular <10% plasmocite)
- Biopsie renală - **OBLIGATORIE** - Esențială colaborarea hematolog-nefrolog

(Depozite liniare de lanț ușor în MB tubulară și glomerulară la imunofluorescență; Depozite dense non-fibrilare în membrana bazală în microscopie electronică)
- CT all body low dose
- Ecografie abdominală și FibroScan
- Ecografie cardiacă și EKG
- EMG
- Radiografie pulmonară
- TSH, FT3, FT4

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL :

1. Mielomul Multiplu
2. Amiloidoză: AL, AA și renală familială (*depozite fibrilare Roșu Congo +*)

3. Crioglobulinemie
4. Sindrom Fanconi
5. Nefropatia IgA
6. Nefropatia diabetică
7. Sindrom Nefrotic

PROGNOSTIC :

Prognosticul pe termen lung este rezervat. Principalele complicații care duc la deces sunt disfuncția de organ/multiorganica și imunodeficiența.

Supraviețuirea este mai bună pentru pacienții cu LCDD comparativ cu AL sau MM. Prognosticul este diferit în funcție de numărul de organe afectate și gradul afectării.

Factori de prognostic negativ :

<ul style="list-style-type: none">- asocierea cu MM- eGFR scăzută- proteinuria > 6g/24 ore- vârsta	} sunt asociate cu prognostic renal rezervat
--	--

Supraviețuire mediană:

- 9 ani la pacienții cu BRC std 2 și
- 2.7 ani la pacienții cu BRC în std 4 și 5

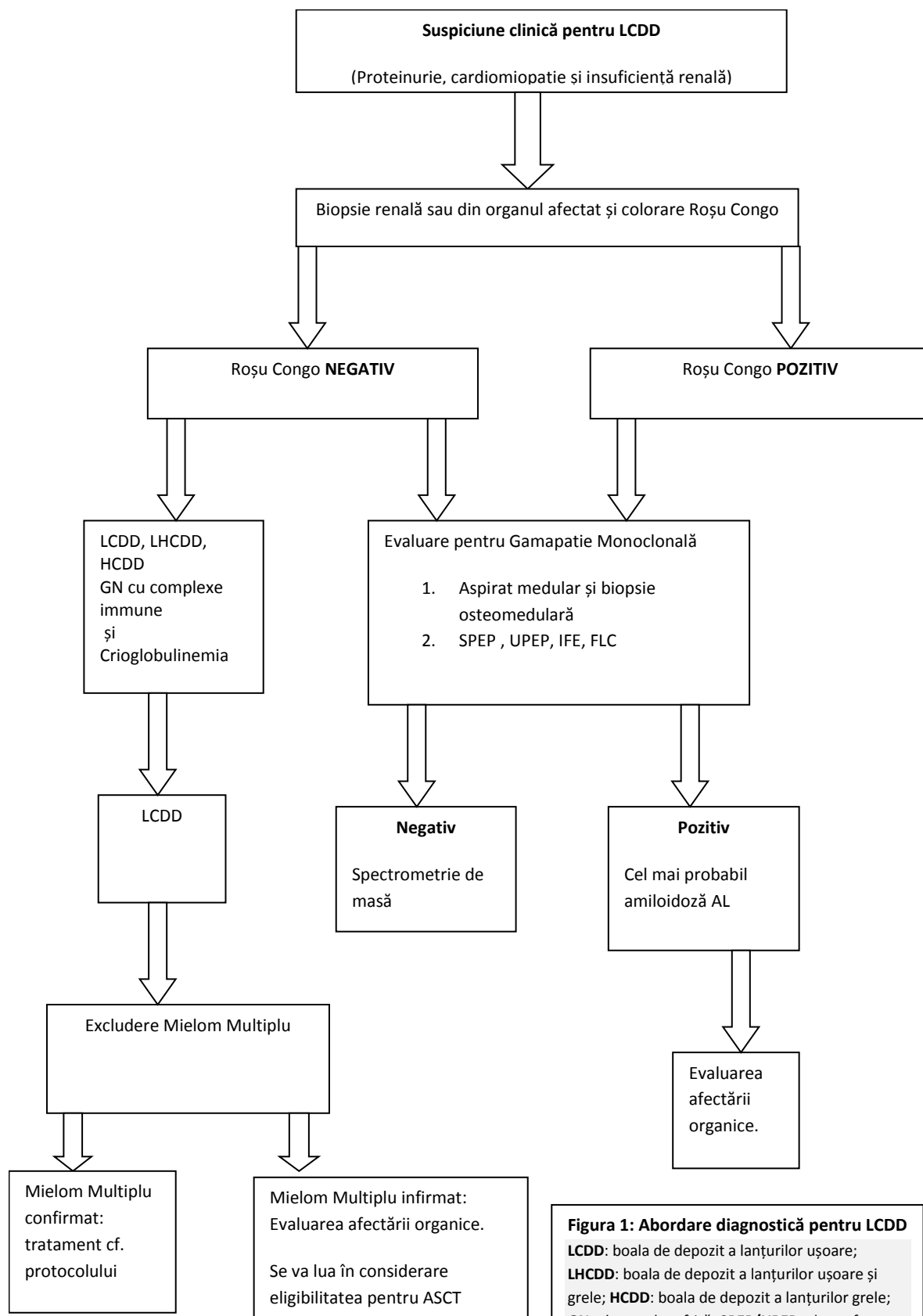


Figura 1: Abordare diagnostică pentru LCDD
LCDD: boala de depozit a lanțurilor ușoare;
LHCDD: boala de depozit a lanțurilor ușoare și grele; **HCDD:** boala de depozit a lanțurilor grele;
GN: glomerulonefrită; **SPEP/UPEP:** electroforeza proteinelor serice/urinare; **IFE:** imunofixare; **FLC:** lanțuri ușoare libere; **AL:** amiloidoză tip lant usor;

TRATAMENT

Abordarea terapeutică este asemănătoare celei pentru pacienții cu MM. Ținta terapeutică este obținerea controlului discriaziei plasmocitare, menținerea funcției renale și prelungirea supraviețuirii utilizând chimioterapie și Autotransplantul medular în cazuri selecționate.

*Atenție – medicamentele marcate cu * sunt aprobate în România, dar nu sunt rambursate de către CNAS pentru această indicație*

*- medicamentele marcate cu ** nu sunt aprobate în România.*

Tratamentul LCDD este recomandat pacienților care prezintă:

- afectare sistemică
- disfuncție renală
- asocierea cu mielomul multiplu

Obiectivul terapiei este supresia sintezei de lanțuri ușoare patologice și stoparea apariției leziunilor de organ. Prezența comorbidităților, afectarea cardiacă, asocierea cu MM și numărul de organe afectate sunt factori de prognostic nefavorabil. Ca și în cazul amiloidozei sistemice AL, prognosticul LCDD variază considerabil în funcție de extensia afectării organice.

Managementul terapeutic trebuie să includă terapia disfuncțiilor de organ, de exemplu inițierea HD în cazul insuficienței renale.

La pacienții la care LCDD se asociază cu MM prognosticul este nefavorabil și este necesară inițierea tratamentului conform ghidurilor în vigoare pentru MM. În acest caz nu există date care să susțină utilizarea terapiei de întreținere.

LCDD este o boală rară, ca urmare nu există la momentul actual ghiduri internaționale de tratament.

Opțiunile terapeutice includ:

- Transplantul autolog de celule stem
- Bortezomib*
- Melphalan
- Imunomodulatori (Talidomidă*, Lenalidomidă**)
- Transplant renal
- Ciclofosfamidă

Răspunsuri mai bune sunt înregistrate în rândul pacienților care primesc tratament pe bază de inhibitori de proteazom sau agenți alkilanți, sau acelora care primesc melphalan și ATCS comparativ cu cei care beneficiază de tratament pe bază de imunomodulatori sau steroizi.

Autotransplantul de celule stem

Terapia pe bază de Bortezomib și dozele mari de Melphalan (ajustate funcției renale) urmate de ASCT sunt bine tolerate și foarte eficiente chiar și la pacienții cu BRC avansată.

ATCS produce un răspuns de durată în cazul pacienților cu LCDD. Mobilizarea se face cu G-CSF și condiționarea cu melfalan în doză mare (doza standard de 200 mg/mp este ajustată la funcția renală)

ATCS poate reduce proteinuria și aduce beneficii substanțiale funcției renale.

Studiile sugerează că în cazul persistenței disfuncției renale după ATCS, răspunsul hematologic bun îmbunătățește prognosticul transplantului renal la acești pacienți și scade riscul de recurență.

Candidații vor fi selectați după evaluarea vârstei, comorbidităților și afectării organice (cardiacă).

Pacienții stabiliți drept candidați la ASCT sunt de regulă tratați cu 3-4 cicluri de terapie de inducție fără melfalan, urmată de recoltarea de celule stem.

Bortezomib

În boala de depozit a lanțurilor ușoare, lanțurile ușoare monoclonale interacționează cu receptorii de la nivelul celulelor mezenchimale rezultând în creșterea eliberării de citokine, proliferare celulară și creșterea sintezei de colagen și tenascină favorizând apariția glomeruloclerozei.

Bortezomib inhibă sinteza de citokine și scade producția de colagen, încetinind progresia glomerulosclerozei.

Pe baza datelor existente la momentul actual în literatură, inducția pe bază de Bortezomib îmbunătățește funcția renală și determină răspunsuri hematologice rapide, corelate cu reducerea nivelului de lanțuri libere serice.

Melphalan

Administrarea de Melfalan și Prednison pe o durată de până la 2 ani poate stabiliza sau chiar îmbunătăți funcția renală în LCDD, însă numai în cazul în care tratamentul este inițiat la valori ale creatininei <4 mg/dl. Inițierea de Melphalan este rezervată pacienților la care efectuarea ATCS nu este considerată o opțiune terapeutică.

Imunomodulatori

Datele sunt limitate cu privire la utilizarea de imunomodulatori în LCDD.

Transplantul renal

Transplantul renal se asociază cu recurența bolii la nivelul organului transplantat, fiind rezervat pacienților la care producția de proteină monoclonală este controlată după terapia cu Bortezomib+ASCT (răspuns VGPR/CR), supraviețuirea fiind aceeași ca la pacienții non - LCDD. Numărul de pacienți la care s-a efectuat transplantul renal în cazul LCDD este limitat. Beneficii pe termen lung au fost demonstrate, însă supraviețuirea în acest segment este limitată.

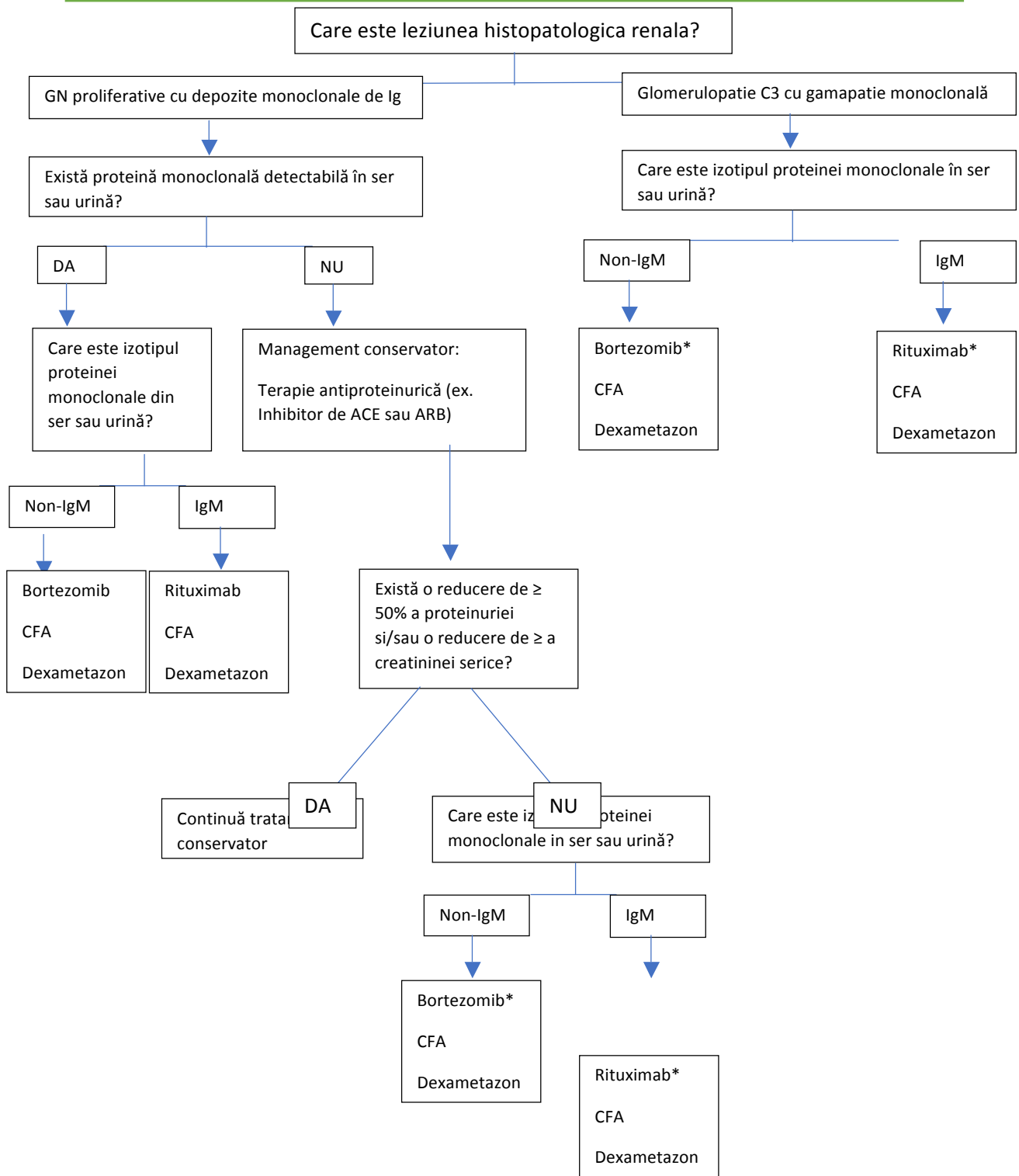
Regimuri terapeutice utilizate în cazul pacienților eligibili pentru ASCT:

Bortezomib*+Ciclofosfamida+Dexametazon	<p>Bortezomib (1.3mg/mp subcutan;) Z1+4+8+11 Ciclofosfamidă 300 mg/mp/zi z1, 8, 15, 22 Dexametazon 40 mg z1,8,15,22 Repețați la 4 săpt, 3-4 cicluri SAU</p> <p>Bortezomib (1.3mg/mp subcutan;) Z1+4+8+11 Ciclofosfamidă 900 mg/mp z1 Dexametazon 40 mg z1, 8, 15 Repețați la 3 săpt pentru 3-4 cicluri</p>
Bortezomib+Dexametazon (Categorie 2A)	<p>Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Dexametazon 40mg Z1-4 (toate ciclurile) si 9-12 (ciclul 1si 2) sau Dexametazon 20mg Z1-2, 4-5, 8-9, 11-12; Repețați la 3 săptămâni timp de 3-4 cicluri;</p>

Regimuri terapeutice utilizate în cazul pacienților ineligibili pentru ASCT:

Melphalan+Prednison	<p>Melphalan 0.2-0.25 mg/kg/zi, z1-4 Prednison 2 mg/kg sau 100 mg/zi z1-4 Ciclurile se repetă la 4-6 săpt până la răspuns maximal, boală progresivă sau toxicitate inacceptabilă SAU Melphalan 8-9 mg/mp/zi z1-4 Prednison 60 mg/mp/zi z1-4 Se repetă la 4-6 săpt, până la răspuns maximal, boală progresivă sau toxicitate inacceptabilă</p>
----------------------------	---

Figura 2. Tratamentul gamapatiei monoclonale asociate cu glomerulonefrita proliferativă



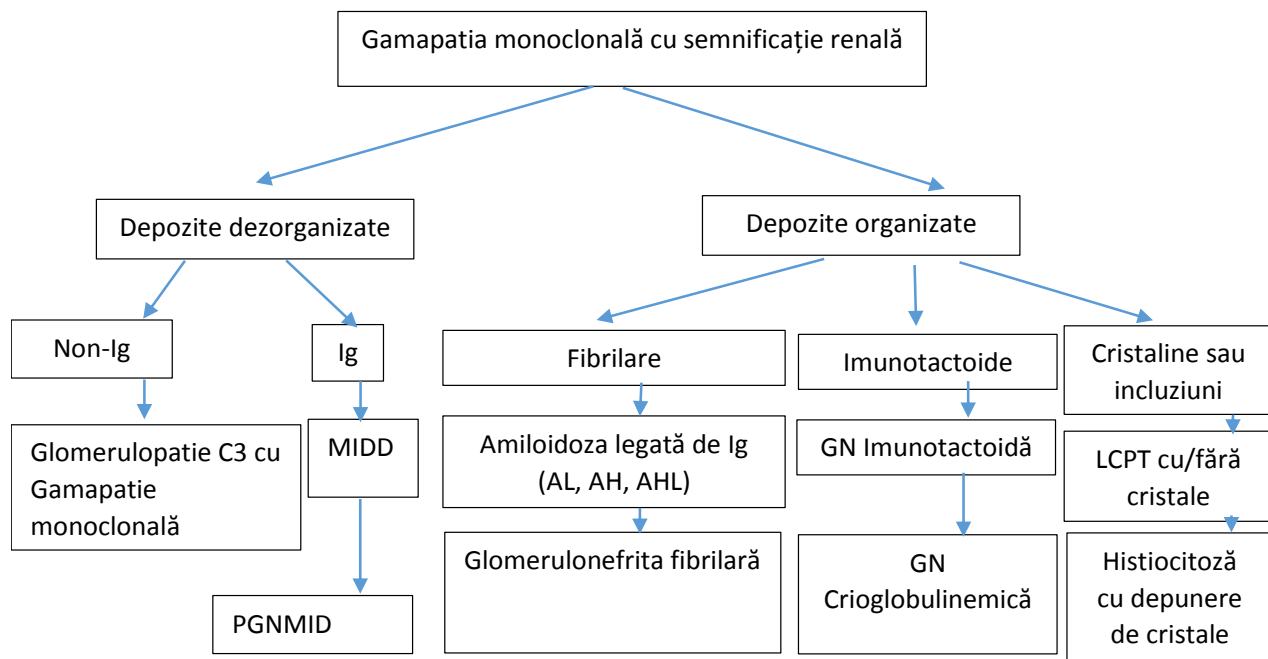


Figura 3. Diagnosticul gamapatiei monoclonale cu semnificație renală

Ig: imunoglobulină; MIDD: boala de depozit a imunoglobulinelor monoclonale; AL: amiloidoză tip lant usor; AH: amiloidoză tip lant greu; AHL: amiloidoză tip lant greu și ușor; GN: glomerulonefrită; LCPT: tubulopatie proximală cu lanțuri ușoare; PGNMID: glomerulonefrită proliferative cu depozite de imunoglobuline monoclonale

Bibliografie:

UpToDate

National Comprehensive Cancer Network