

AMILOIDOZA SISTEMICĂ TIP LANȚ UȘOR (AL)

Introducere:

Amiloidoza primară tip lanț ușor (AL) este o boală malignă, clonală a plasmocitelor, înrudită cu mielomul multiplu. **AL** este o boală rară cu o incidență de 9-14 cazuri noi/milion în SUA (aproximativ 1/5 din incidența mielomului multiplu). Sunt raportate incidente similare în Europa. Media de vârstă este 64 ani.

Amiloidoza AL poate să apară la pacienții cu discrazii plasmocitare (Mielom multiplu, Boala Waldenstrom). 10 – 15 % din pacienții cu MM asociază amiloidoză tip lanț ușor.

La pacienții cu amiloidoză, prezenta hipercalcemiei, durerilor osoase sau leziunilor osteolitice sugerează asocierea mielomului multiplu cu amiloidoză (aprox. 10% din cazurile de AL îndeplinesc criteriile de mielom multiplu - CRAB).

Diagnosticul amiloidozei tip AL:

Anamneza:

- AHC: rude cu afectare cardiacă, neuropatie, afectare renală, afectare hepatică. Istoricului familial pozitiv sugerează o amiloidoză tip ereditar (transthyretina, Lysozim....)
- APP: sindromul de tunel carpian, ciroza de etiologie neprecizată, alte boli asociate
- Semne și simptome: edeme (hipoproteinemice sau de insuficiență cardiacă), dispnee, scădere ponderală, leziuni vasculitice, sindrom de ochi uscat, amețeli la trecerea în ortostatism, constipație sau diaree apărute recent, impotența recent apărută, macroglosie, hipotensiune ortostatică, cașexie, tulburări de ritm cardiac, hepatomegalie etc.

Prezentări clinice frecvente:

- Sindrom nefrotic (70% prezintă afectare renală, mai frecvent proteinuria izolată cu sindrom nefrotic clinic)
- Cardiomiopatie restrictivă (60%)
- Polineuropatie SN periferic (20%)
- Afectare de SN autonom (15%): hipotensiune ortostatică, diaree, constipație, impotență sexuală, tulburări micționale.
- Hepatomegalie (70%)
- Macroglisie și afectarea altor grupe musculare (pseudohipertrofie = infiltrare amiloidică a musculaturii ce determină mărire de volum vizibilă). Artropatie prin depozite de amiloid intraarticular
- Purpură/alte manifestări cutanate (echimoze spontane sau la traumatisme minore, noduli subcutanați/plăci cutanate)
- Diateze hemoragice (deficit de factor X prin captarea acestuia în depozitele de amiloid din ficat și splină; scăderea sintezei factorilor de coagulare la pacienții cu boală hepatică avansată, boala vonWillebrand dobândită). Totuși, unii pacienți cu tulburare hemoragică, nu prezintă modificări ale testelor de coagulare. În aceste cazuri, infiltrarea cu amiloid la nivelul vaselor sanguine (vasculită amiloidică) contribuie la manifestările hemoragice.
- AL asociată cu IgM: rară. Entitate clinică distinctă, cu frecvența redusă a afectării cardiace și crescută a afectării ganglionare și de țesuturi moi (ex. Ficat, SN, SNV)

- AL asociată cu IgD: extrem de rară. Frecvență mai redusă de afectare renală sau cardiacă. Cele mai frecvente prezentări: fatigabilitate, edeme, parestezii, scădere ponderală, dispnee la efort, sindrom de tunel carpian.

Investigații diagnostice:

A. Teste pentru evaluarea afectării de organ:

- **Rinichi:** Urina/24 ore (proteinuria), electroforeza proteinelor urinare; albumina serică, Clearance la creatinine.
- **Cord:** Troponina T; NT-proBNP, Ecocardiografie, ECG; eventual IRM cardiac. Se poate face scintigrafie cu Tc (folosită uzual pentru evaluarea metastazelor osoase în oncologie) pentru diagnostic diferențial cu amiloidoza tip transtiretină (senilă sau mutantă).
- **Ficat:** FAS, GGT, BT, BD, ALT, AST, Albumina, Ecografie abdominală. Fibroscan (eventual CT/IRM abdominal)
- **Splina:** hemogramă (evaluare pancitoză prin hiposplenism) și Corpi Jolly eritrocitari (hiposplenism)
- **Coagularea:** Dozare factor X
- **Sistemul nervos (SN):** EMG și studii de conducere nervoasă (posibil normale în cazul prezenței neuropatiei de fibre mici = small fiber neuropathy)
- **Sistem Nervos Autonom:** TA în clino / ortostatism, sudoscan
- **Consult oftalmologic** - Test Schirmer (sdr ochi uscat)
- **Tiroida:** TSH
- **CT whole body:** În cazul pacienților cu >10% plasmocite sau dureri osoase, se va efectua imagistică pentru evaluarea leziunilor osteolitice

B. Detecția proteinei monoclonale:

- Electroforeza proteinelor serice/urinare cu imunofixare,
- Dozarea lanțurilor ușoare libere.

C. Biopsii organ afectat (pentru toate biopsiile se va efectua colorația Roșu Congo în microscopie electronică cu lumină polarizată):

- Biopsie din grăsimea abdominală ;
- Biopsie medulară HP + IHC (kappa/lambda, TTR, Amiloid A)
- Dacă biopsiile cutanată sau medulară sunt negative, dar amiloidoza este în continuare suspectată, se va efectua biopsie a organului posibil afectat (rinichi, ficat, mușchi, nerv, etc.)
- Biopsie renală/ rectală/ gastrică/ ganglionară/ pulmonară/ glande salivare/ hepatică/ pulmonară
- Puncție medulară cu examen FISH : t(4;14), t(11;14), del17p .

Atenție !!!

- obligatoriu, preparatul tisular colorat cu Roșu Congo se va examina în lumina polarizată pentru a demonstra birefringența “măr verde” specifică amiloidului.
- microscopie electronică se recomandă în special pentru biopsiile renale
- imunohistochimia cu anticorpi specifici pentru kappa/lambda – se urmărește pozitivitatea depozitelor de amiloid.
- dacă nu se poate identifica tipul de amiloid prin imunohistochimie se recomandă determinarea structurii primare a fibrilelor de amiloid prin secvențierea proteinelor / analiza de mass spectrometrie.
- testare ADN pentru suspiciunea de amiloidoză ereditară

Criterii de diagnostic (Mayo Clinic si IMWG) – sunt necesare toate cele 4 criterii:

Prezența sindromului clinic sistemic legat de amiloidoză (ex. afectare renală, hepatică, cardiacă, gastrointestinală sau sistem nervos).

Colorație Rosu de Congo pozitivă în orice țesut (grăsime abdominală, PBO, biopsie de organ) sau prezența de fibrile de amiloid la microscopul electronic.

Dovadă că amiloidul este format din depozite de lanțuri usoare (tipizarea amiloidului).

Prezența unei proliferari plasmocitare monoclonale (prezența proteinei monoclonale în ser/urină; raport K/L anormal sau prezența plasmocitelor clonale în măduva osoasă)

Diagnostic diferențial al amiloidozei primare se face cu alte tipuri de amiloidoză și cu alte tipuri de boli monoclonale de depozit, deoarece evoluția clinică și terapia sunt evident diferite.

Alte forme de amiloidoză	Alte forme de boli de depozit ale imunoglobulinelor monoclonale (MIDD):
- ATTRwt si ATTR familială	Sunt 4 grupe majore de MIDD:
- AA (complicație a bolilor inflamatorii cronice: PAR, bronșiectazii, boala Crohn, osteomielită, febra familială Mediteraneană)	1. Amiloidoza AL
- Amiloidoza localizată (arborele traheobronșic, tract urinar, cutanat)	2. LCDD (boala de depozit a lanțurilor usoare)
	3. Boala de depozit a lanțurilor grele și usoare
	4. Boala de depozit a lanțurilor grele

TRATAMENTUL

Tratamentul amiloidozei tip lanț ușor (AL) este similar cu cel al mielomului multiplu (MM).

INDICAȚII DE TRATAMENT: afectarea organică este indicație obligatorie de tratament, cu excepția leziunilor localizate, care beneficiază de tratament local.

TERAPIA DE PRIMĂ LINIE ÎN AMILOIDOZA TIP AL:

Determinarea eligibilității pentru autotransplant medular:

Toți pacienții nou diagnosticați trebuie să fie evaluați pentru stabilirea eligibilității în vederea efectuării autotransplantului de celule stem. Criteriile de eligibilitate variază în funcție de țară și experiența centrului de transplant. În majoritatea țărilor europene, autotransplantul se efectuează, în principal, la pacienții sub 65 ani.

În general, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele criterii de eligibilitate:

- Vârsta ≤ 70 ani (în funcție de experiența centrului de transplant medular)
- Troponina < 0.06 ng/ml
- TA sistolică ≥ 90 mmHg
- Clearance la creatinine ≥ 30 ml/min (dacă nu sunt în program cronic de dializă)
- Status de performanță ECOG ≤ 2
- Status funcțional NYHA clasa I sau II
- Nu mai mult de 2 organe afectate semnificativ (ficat, rinichi, inimă sau sistem nervos autonom)
- Fără revărsat pulmonar mare
- Independent de oxigenoterapie

Acestea sunt ghiduri, dar decizia eligibilității de transplant se face pe baza analizei risc-beneficiu, nevoile și dorințele pacientului.

Important: pacienții cu deficit sever de factor X (<25%) au o mortalitate legată de transplant de aproximativ 50%.

În cazuri selectate, se poate efectua transplant cardiac (afectare cardiacă majoră) și renal urmat de autotransplant medular.

Pacienții eligibili pentru transplant:

Pacienții pot efectua autotransplant, fără tratament de inducție.

Tratament de inducție (2-4 cicluri pe bază de **bortezomib***, ex **CyBorD***) dacă este anticipată o perioadă de așteptare mai mare de 2 luni până la autotransplant sau dacă plasmocitele medulare sunt $\geq 10\%$.

Medicamente precum lenalidomida* și talidomida* **nu** sunt folosite la inducție.

Pacienții ineligibili pentru transplant medular:

Se încurajează participarea în trialuri clinice, dacă acestea sunt disponibile.

Tratamentul recomandat, în afara trialurilor clinice: **CyBorD*** sau **VMP*** (recomandări bazate pe trialuri clinice care demonstrează răspunsuri și tolerabilitate încurajatoare).

În cazul pacienților care nu pot tolera tratamentul cu bortezomib (neuropatie senzitivă dureroasă), se recomandă tratament tip **MP** (melfalan și dexametazon).

CyBorD/ 28 zile	MP/28 zile
<ul style="list-style-type: none">• Bortezomib* 1.3 mg/mp sc., săptămânal• Ciclofosfamida 500 mg po/iv, săptămânal• Dexametazon 20-40 mg po/iv, săptămânal	<ul style="list-style-type: none">• Melfalan 0.22 mg/kg po z1-4• Dexametazon 40 mg po z1-4
In funcție de gradul de citopenie și de celelalte reacții adverse, se poate administra 3 săptămâni, cu o săptămână pauză	Doza de melfalan se poate reduce la 25-30% la pacienții cu insuficiență renală.
Profilaxie cu Aciclovir.	Tratament continuat timp de 9 cicluri
Hidratare orală abundentă și micțiuni frecvente pentru a evita cistita hemoragică.	

Fit (15-25%)	Intermediar-fit (50-60%)	Fragil (20-30%)
Vârsta < 65 ani (> pentru vârstnicii fit) NT-proBNP < 5000 ng/L cTnT < 0.06 ng/mL PS 0-2 eGRF > 50 ml/min/1.73 m² clasa NYHA < III, FE > 45% TAs > 90 mmHg (în picioare) DLCO>50%	NTproBNP < 8500 ng/ml	stadiu IIIb NYHA \geq III

AutoTMO MEL 200¹: CR/VGPR 50-60%	BMDex: CR/VGPR 50-60%	Combinatii de cure low-dose bazate pe bortezomib (OS 3-7 luni): CR/VGPR 20-30%
Inducție² cu CyBorD dacă plasmocite MO > 10%³	(Cy)BorD, cruțare celule stem, de preferat în insuficiență renală și la pacienții cu +1q21	Transplant cardiac la pacienții < 65 ani fără afectare extracardiacă semnificativă. Chimioterapie în așteptare ⁵
VelDex dacă < CR⁴	MDex, de preferat în cazul neuropatiei și la pacienții cu t (11;14)	Dispozitiv de asistare VS (Sv la un an de 64%) ICD în cazuri atent selectate

EVALUAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT:

Monitorizarea răspunsului la tratament:

- La 2 luni (după 2 cicluri): scăderea dFLC >50%
- După 4-6 cicluri sau în Z100 post autotransplant: scăderea dFLC < 40 mg/l
- Evaluarea pacienților lunar în primul an și atâta timp cât sunt în tratament. EFPP și dozare FLC lunar (la 2 luni).

Pentru evaluarea răspunsului de organ, sunt urmăriți următorii parametrii, de obicei la intervale de 3 luni:

- Troponina, NTproBNP
- Creatinina, Proteinuria/24 ore
- Teste hepatice
- ECG, Ecocardiografie

Criterii validate pentru evaluarea raspusului precoce (la 3 și 6 luni de tratament)

1. Răspuns hematologic:

- Răspuns complet (CR): imunofixare proteine serice și urinare negative + lanțuri ușoare libere (FLC) normale
- Very Good Parțial Response (VGPR): dFLC < 40 mg /dl
- Răspuns parțial (PR); scăderea dFLC cu peste 50%
- Low dFLC response: dFLC < 10 mg/L

2. **Răspuns cardiac:** scăderea NTproBNP cu >30% și cu > 300 ng/L

3. **Răspuns renal:** reducerea proteinuriei cu > 30% (urina / 24 ore)

4. **Răspuns pe afectarea hepatică:** reducerea fosfatazei alcaline cu >50% și / sau reducerea diametrului hepatic cu peste 2 cm.

5. **Răspuns pe afectarea neurologică:** - îmbunătățirea vitezelor de conducere (EMG).

Criterii pentru progresia bolii:

1. Hematologic:

- din CR: orice CM detectabil sau raport k/l anormal (lanțul ușor trebuie să se dubleze)
- din PR: creștere cu 50% a CM seric (>0.5 g/l) sau creștere cu 50% a CM urinar (>200 mg/zi)
- creșterea lanțului ușor cu 50% (>100 mg/l)

2. Cardiac:

- creșterea NTproBNP (> 30% și cu 300 ng/L) sau a cTn (> 33%) sau
- scăderea FEVS (scădere cu ≥10%)

3. Renal:

- creșterea cu 50% (cel puțin 1 g/zi) a proteinuriei/24 ore sau
- scăderea clearanței la creatinina sau creșterea creatininei cu 25%

4. Hepatic:

- creșterea cu 50% a FAS (comparativ cu nadirul)

5. SNP:

- neuropatie progresivă pe EMG sau studii de viteze de conducere

RECĂDEREA:

Când se începe tratamentul:

Linia a II-a trebuie să fie începută rapid la progresia FLC, înainte să apară afectarea cardiacă.

Supraviețuirea medie de 62 luni în cazul absenței progresiei NTproBNP și de numai 17 luni în cazul progresiei NTproBNP.

Tipul de tratament:

Expuși la Bortezomib*: MP, autotransplant medular, imunomodulatori (lenalidomidă, pomalidomidă, talidomidă)

Bortezomib-naivi: bortezomib*, ixazomib**

Alkilant-naiv: AutoTMO, MDex

Daratumumab * (în combinații).

Regimuri pe bază de **lenalidomidă****:

- Lenalidomida 15 mg po z1-21
- Dexametazon 40 mg po z1, 8, 15, 22
- +/- CFA

Pomalidomidă*+Dexametazon:

- Pomalidomidă 2 mg/zi z1-28
- Dexametazon 40 mg/zi, po. z1-, 8, 15, 22

Regimuri pe bază de **talidomidă***:

- CFA 500 mg săptămânal
- Talidomidă 50 mg/zi (prima săptămână, se poate crește la 200 mg în decurs de 4 săptămâni, în funcție de toleranță. Reacții Adverse: bradicardie, agravarea insuficienței cardiace, neuropatie. Necesită tromboprofilaxie)
- Dexametazon 20-40 mg săptămânal

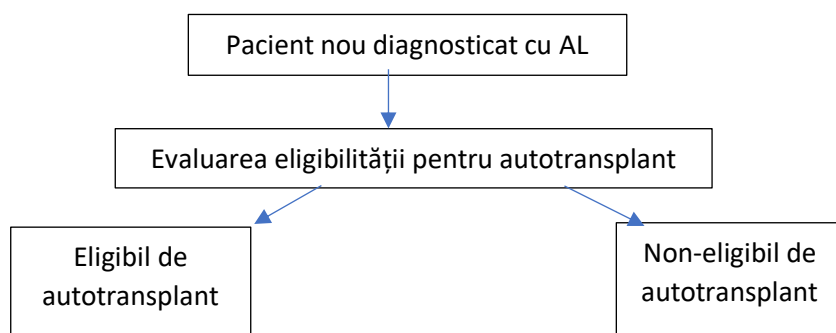
Daratumumab*: în studii clinice, aparent cu rezultate bune.

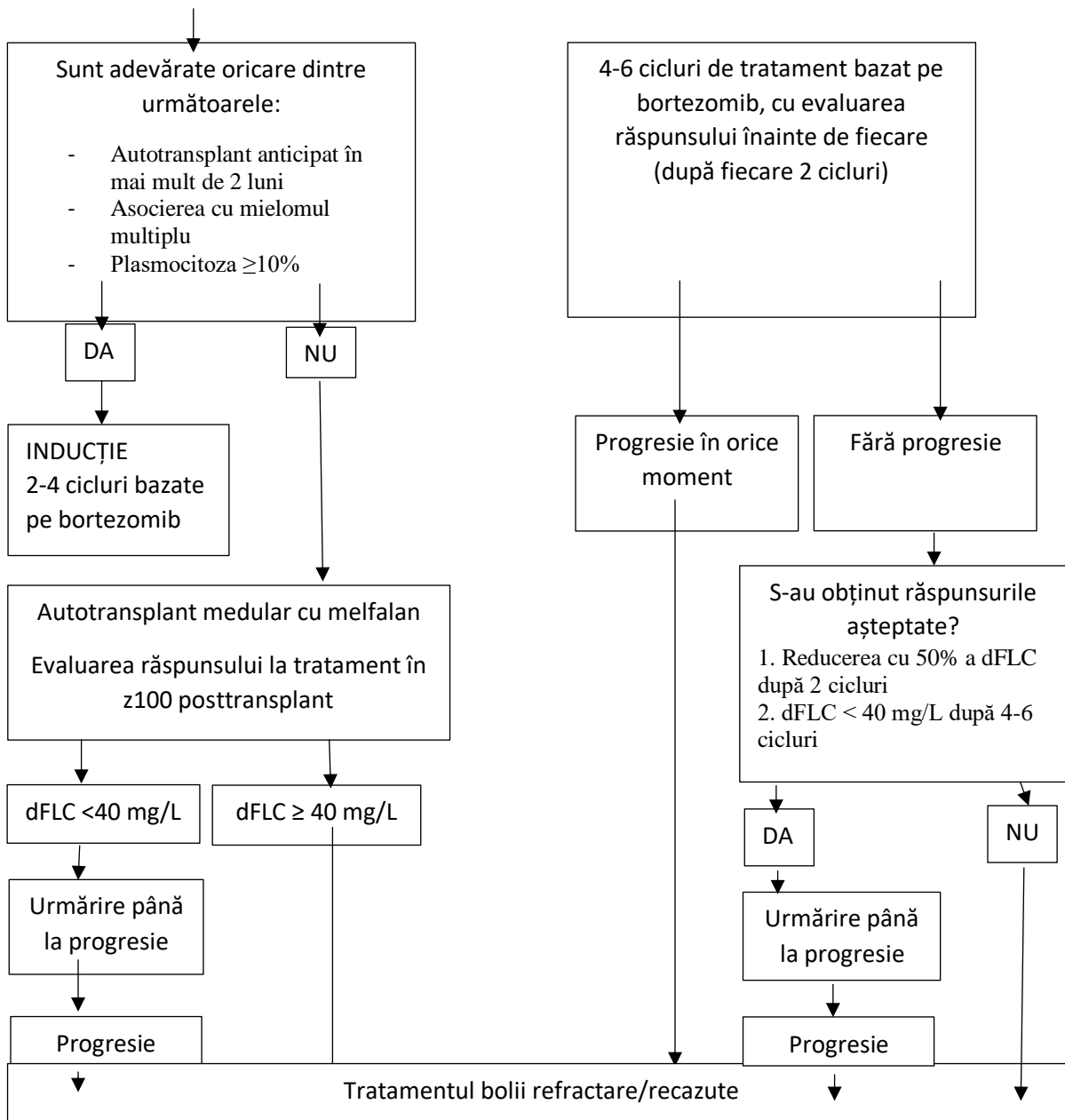
Anticorp NEOD0001**: împotriva proteinei anormale din amiloidoza AL. A dovedit răspuns pe biomarkerii cardiaci și renali (în trialuri clinice).

Atenție:

- *medicamentele marcate cu * sunt aprobate în România, dar nu sunt rambursate de către CNAS pentru aceasta indicație*
- *medicamentele marcate cu ** nu sunt aprobate în România.*

Schema de management a pacientului cu amiloidoză tip AL [4]:





Bibliografie:

1. Kyle RA, Lions A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79:1817.
2. Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2018; 2:1046.
3. Rajkumar SV, Dispenzieri A. Clinical presentation, laboratory manifestations, and diagnosis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. *UpToDate*, 2020.
4. Rajkumar SV, et al. Treatment and prognosis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis and light and heavy chain deposition diseases, *UpToDate*, 2020
5. Palladini et al. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood*, 2016