

«Αμυλοείδωση: Διαγνωστικές και Θεραπευτικές προκλήσεις»

Ασθενής με αμυλοείδωση και τελικού σταδίου ΧΝΝ

Σ.Μαρινάκη

Νεφρολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού

ΕΚΠΑ, Ιατρική Σχολή, ΓΝΑ Λαϊκό

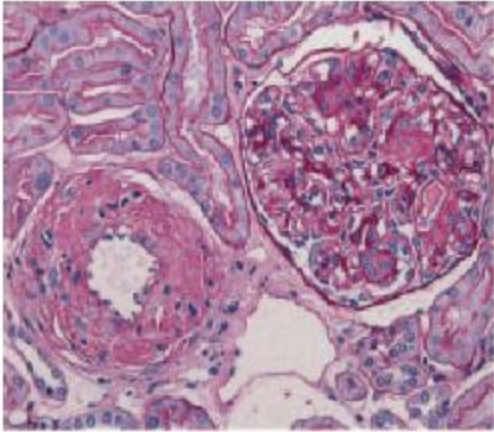
Αθήνα, 10.03.2018

Τύποι Συστηματικής Αμυλοείδωσης

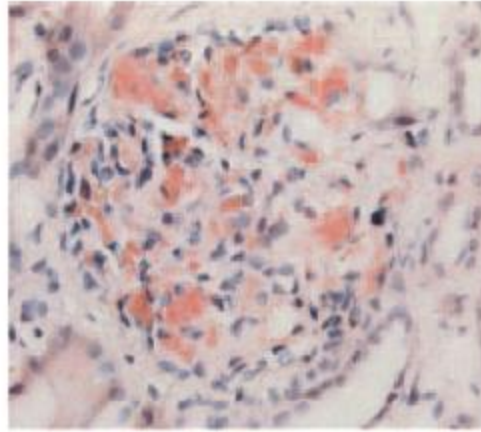
Table 1. Types of systemic amyloidosis

Disease	Precursor Protein	Amyloid Protein	Organ Involvement
AL amyloidosis	Monoclonal Ig light chain	AL	Kidney, heart, liver, gastrointestinal tract, spleen, nervous system, soft tissue, thyroid, adrenal gland
AH amyloidosis	Monoclonal Ig heavy chain	AH	Extremely rare; kidney involvement predominates in the small number of reported cases
AA amyloidosis	Serum amyloid A (SAA)	AA	Kidney, liver, gastrointestinal tract, spleen, autonomic nervous system, thyroid
Transthyretin amyloidosis (hereditary)	Transthyretin	ATTR	Peripheral nervous system, heart, vitreous opacities; kidney involvement is not typical
Fibrinogen A α amyloidosis (hereditary)	Fibrinogen A α chain	AFib	Kidney, liver, spleen; hypertension is common; kidney involvement is predominantly glomerular
Apolipoprotein AI amyloidosis (hereditary)	Apolipoprotein AI	AApoAI	Kidney (with predominant medullary deposition), liver, heart, skin, larynx
Apolipoprotein AII amyloidosis (hereditary)	Apolipoprotein AII	AApoAII	Kidney
Lysozyme amyloidosis (hereditary)	Lysozyme	ALys	Kidney, liver, gastrointestinal tract, spleen, lymph nodes, lung, thyroid, salivary glands

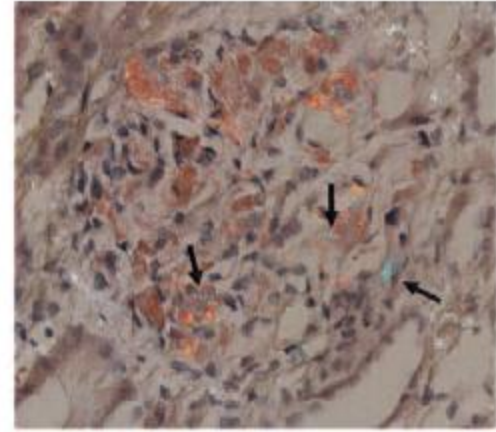
Νεφρική προσβολή σε AL αμυλοείδωση



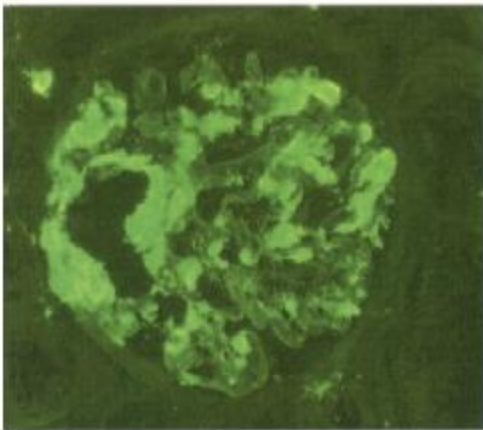
A.



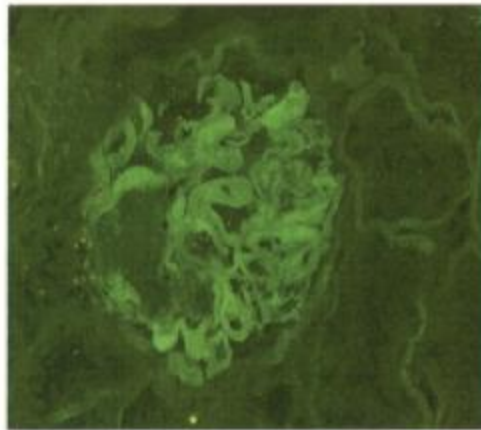
B.



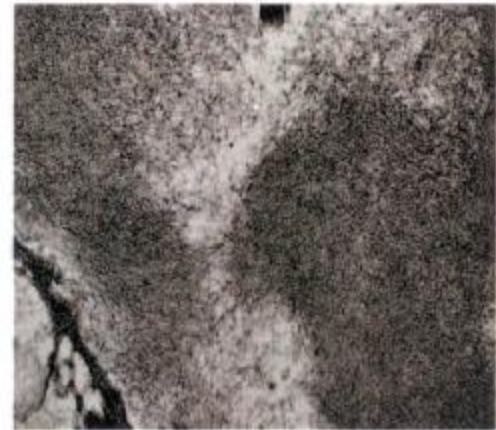
C.



D.



E.



F.

ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Εναπόθεση ινιδίων αμυλοειδούς στο νεφρό



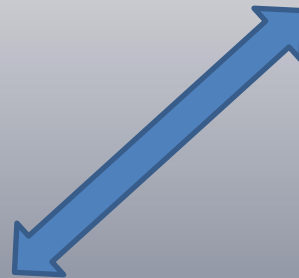
Σταδιακή εξέλιξη ΧΝΝ



ESRD

Επεισόδια ONB

Βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο
Ενδαγγειακή υποογκαιμία
Καρδιακή ανεπάρκεια
Τοξικότητα θεραπείας



Εξέλιξη σε ESRD

Πρωτεϊνουρία / eGFR

n=732 ασθενείς με αμυλοείδωση

Πρωτεϊνουρία <5g/24ωρο, eGFR >50ml/min → εξέλιξη σε ESRD σε 3 χρόνια: 4%

>5g/24ωρο < 50ml/min → εξέλιξη σε ESRD : 85%

Palladini G et al. Blood. 2014;124(15):2325-32

Ρυθμός εξέλιξης

- Τύπος αμυλοείδωσης
- Ρυθμός παραγωγής πρόδρομης πρωτεΐνης
- Ανταπόκριση στη θεραπεία

Γενικά ταχύτερη εξέλιξη σε ESRD σε AL αμυλοείδωση

Μελέτη 1980: διάμεσος χρόνος από διάγνωση μέχρι ESRD: **14 μήνες**

Θεραπευτικοί στόχοι

Καταστολή του κλώνου / της πρόδρομης πρωτεΐνης που παράγει το αμυλοειδές

AL αμυλοείδωση → Εξάλειψη του πλασματοκυτταρικού κλώνου που παράγει την αμυλοειδογόνο ελαφρά αλυσίδα

Dember LM.J Am Soc Nephrol 2007,17: 3458–71

AA αμυλοείδωση → Θεραπεία υποκείμενης χρόνιας φλεγμονώδους νόσου
RA: αντι-TNF
FMF: κολχικίνη

Gillmore JD et al.2001;Lancet 358: 24–29

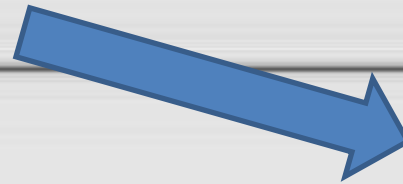
Κληρονομικές αμυλοειδώσεις
TTR → Μεταμόσχευση ήπατος

Ericzon BG et al.2003;Amyloid 10 [Suppl 1]: 67–76

Ανταπόκριση
οργάνου-στόχου

Επιβίωση

Αιματολογική
ύφεση



Αμυλοείδωση και Υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας (RRT)

Αιμοκάθαρση / Προβλήματα / Επιπλοκές

ΥΠΟΤΑΣΗ → δυσχέρεια κινητοποίησης υγρών από 3^ο χώρο ενδαγγειακά
(**intradialytic hypotension**)

- ✓ Υπαλβουμιναιμία
- ✓ Προσβολή ANΣ
- ✓ Καρδιακή ανεπάρκεια
 - περιοριστική MK
 - διαταραχές αγωγιμότητας, αρρυθμίες
 - καρδιακή προσβολή από την αμυλοείδωση

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- ✓ Χορήγηση ΗΑ, FFP's
- ✓ Χορήγηση αγγειοσυσπαστικών
- ✓ ↓ θερμοκρασία διαλύματος, ↑ αγωγιμότητας, ↑ συγκέντρωση Ca διαλύματος
- ✓ Πραγματοποίηση καθημερινών συνεδριών με μικρούς όγκους
- ✓ Μεμονωμένη υπερδιήθηση (I-UF), αιμοδιαθιήθηση (HDF)

Αμυλοείδωση και Υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας (RRT)

Αιμοκάθαρση / Προβλήματα / Επιπλοκές

ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

Δυσχέρεια διενέργειας AVF

Τοποθέτηση μόνιμου CVC

Λοιμώξεις, ενδοκαρδίτιδα, **ΣΗΨΗ**

ΚΑΧΕΞΙΑ (protein energy waisting, PEW)

Υποκατάσταση με εντερική / παρεντερική σίτιση ↑ λευκώματος

Επιβίωση ασθενών με αμυλοείδωση στην αιμοκάθαρση

Μελέτη 1990, n= 211 ασθενείς με αμυλοείδωση σε AIMK
Διάμεση επιβίωση από την ένταξη σε AIMK: 8.5 μήνες

Gertz MA et al. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2245–50

2 ακόμα μελέτες

61 και 48 ασθενείς

Διάμεση επιβίωση από την ένταξη σε AIMK : 25 και 52 μήνες

Χωρίς διαφορά μεταξύ AL και AA αμυλοείδωσης

Moroni Get al.Clin Nephrol 1992;2:81–85

Martinez-Vea A et al. Am J Nephrol 1990;4: 283–89

Παλαιότερες μελέτες

Πριν τις νεότερες θεραπείες (HDM/ASCT)

Δεν καθορίζουν προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου
(πρώιμη θνητότητα, μακροχρόνια επιβίωση)

Επιβίωση ασθενών με αμυλοείδωση στην αιμοκάθαρση

Πολυκεντρική αναδρομική μελέτη, Γαλλία (1995-2005)
Ασθενείς με AL αμυλοείδωση (n=19)
AA αμυλοείδωση (n=20)

Table 1. Comparison of patients with AA versus AL amyloidosis at onset of dialysis

Variable	AA Amyloidosis	AL Amyloidosis	P
Number of patients	20	19	
Age at diagnosis (years)	56.1 ± 2.6	58.6 ± 2.5	NS
Sex ratio men/women (%)	0.45	0.53	NS
Time from diagnosis to dialysis (months)	69.3 ± 25.3	25.2 ± 11.5	<0.05
Extra renal amyloidosis (%):			
cardiac	1 (5)	12 (63.2)	<0.0001
<i>n</i>	20	19	
Follow-up on dialysis:			
mean duration (mo)	37.4 ± 6.2	31.8 ± 7.3	
deaths (%)	3 (15)	15 (78.9)	
median survival in months (range)	ND (29 to 113)	26 (1 to 96)	<0.002

Επιβίωση ασθενών με αμυλοείδωση στην αιμοκάθαρση

AL αμυλοείδωση

Πρόσφατη μελέτη

n= 265 ασθενείς σε AIMK με AL αμυλοείδωση

Επιβίωση σε 1, 3, 5 έτη → 66%, 41% και 26%

Decourt A et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(3):431-41

AA αμυλοείδωση

2 μελέτες με AA αμυλοείδωση δευτεροπαθή σε PA → διάμεση επιβίωση **8.5 με 32** μήνες

Καλύτερη πρόγνωση σε AA αμυλοείδωση λόγω FMF

Sanai T et al. 2007; Rheumatol Int 4: 363–67
Kuroda T et al. 2006; Rheumatol Int 12:1147–53

Θεραπευτικοί στόχοι σε ασθενείς με ESRD και αμυλοείδωση

AL αμυλοείδωση

Καταστολή κλώνου που παράγει την αμυλοειδογόνο LC

Μεταμόσχευση νεφρού

?

ΝΑΙ

?

ΝΑΙ

There is no clear guidance regarding renal transplantation in AL amyloidosis in current European Best Practice Guidelines, **it has NOT been considered as an absolute contraindication**
Nephrol Dial Transplant 2000; 15(suppl 7)

Σε επιλεγμένους ασθενείς

Θεραπευτικοί στόχοι σε ασθενείς με ESRD και αμυλοείδωση

AL αμυλοείδωση

Καταστολή του κλώνου που παράγει την αμυλοειδογόνο LC

CHR
PHR
NR

Κλασσική Χ/Θ

HDM/ASCT

Σε ασθενείς υπό AIMK
?

Πριν ή μετά MTx νεφρού
?

?

HDM/ASCT και νεφρική ανεπάρκεια / ESRD

HDM/ASCT → CHR σε 40% των ασθενών

↑ επιβίωσης από 13-18 μήνες σε 6.3 έτη

Dispenzieri A et al. Bone Marrow Transplant 2013; 48:1302-07

HDM/ASCT σε ασθενείς υπό ΑΙΜΚ?

↑↑ τοξικότητα

Μελέτες σε επιλεγμένους ασθενείς που δείχνουν συγκρίσιμη αιματολογική ανταπόκριση (HR) και TRM (Treatment related mortality) με αυτή ασθενών χωρίς νεφρική προσβολή

Casserly LF et al. Kidney Int 2003; 63: 1051-57

HDM/ASCT σε ασθενείς υπό ΑΙΜΚ?

Η θνητότητα (TRM) από HDM/ASCT φθάνει το **40%** σε μη επιλεγμένους ασθενείς και μη εξειδικευμένα κέντρα

Σε επιλεγμένους ασθενείς ~ **10%**

D'Souza A et al. J Clin Oncol 2015; 33: 3741–49

Κριτήρια επιλογής για ASCT

- Ηλικία <70 έτη
- Προσβολή > 2 όργανα / στόχοι
- Απουσία σοβαρής καρδιακής, ηπατικής ή **νεφρικής** προσβολής

Venner CP et al. Haematologica 2014; 99: e260–63

HDM/ASCT και νεφρική ανεπάρκεια / AIMK

Μελέτη Mayo Clinic

n= 408 ασθενείς με AL αμυλοείδωση και ASCT (1996-2010)

Ανάγκη για AIMK: 72 ασθενείς (17.6%)

ONB με ανάγκη AIMK → συσχέτιση με πολύ αυξημένη θνητότητα λόγω τοξικότητας

TRM σε αυτή την ομάδα: 44.4%

Συχνότερα αίτια TRM: καρδιακά συμβάματα, σήψη

Χρονική συσχέτιση με την ASCT

Ανάγκη για έναρξη AIMK εντός 30 ημερών από την ASCT → ↑↑ θνητότητα

Έναρξη AIMK >30 ημέρες πριν την ASCT → επιβίωση συγκρίσιμη με αυτούς χωρίς AIMK

Πολυπαραγοντική ανάλυση

Παράγοντες κινδύνου για AIMK

baseline κρ >1.7mg/dl και υπαλβουμιναιμία <2.5g/dl

HDM/ASCT και νεφρική ανεπάρκεια / AIMK

Αναθεώρηση της θέσης της ASCT στην AL αμυλοείδωση συνολικά

Η σχέση ρίσκου / οφέλους για πραγματοποίηση ASCT σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση νεφρικής λειτουργίας είναι αρνητική

Κλασσική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ESRD

Bortezomib + dexamethasone

Melphalan (BM-Dex regimen) ή
Cyclophosphamide (VCD regimen)



CHR > 50%

CHR+PHR > 80%

Θεραπευτικοί στόχοι σε ασθενείς με ESRD και αμυλοείδωση

AL αμυλοείδωση

Καταστολή του κλώνου που παράγει την αμυλοειδογόνο LC

CHR
PHR
NR

Αναγκαιότητα
επίτευξης
αιματολογικής
ύφεσης
τουλάχιστον PHR
Ιδανικά: CHR

Κλασσική Χ/Θ

Προτιμητέα
σε high risk
ασθενείς
Ικανοποιητικά
ποσοστά
αιματολογικής
ύφεσης

HDM/ASCT

Ριζική θεραπεία
Σε ασθενείς υπό AIMK
Πολύ ↑ TRM
Πολύ επιλεκτικά

HDM/ASCT
Πριν ή μετά MTx νεφρού
?

Αμυλοείδωση και μεταμόσχευση νεφρού

Βελτίωση επιβίωσης ασθενών με αμυλοείδωση

Αύξηση των ασθενών με ESRD και απουσία εξωνεφρικών ή σταθερή εξωνεφρική αμυλοείδωση

Δύσκολη ομάδα ασθενών για MTx νεφρού

- ✓ Συννοσηρότητες
- ✓ Τοξικότητα ΧΘ+ΑΝΣ
- ✓ Κίνδυνος υποτροπής της αιματολογικής και της νεφρικής νόσου

Διαφορετική πορεία και πρόγνωση μετά τη MTx ανάλογα με τη φυσική πορεία του τύπου της αμυλοείδωσης

Θεραπευτικοί στόχοι σε ασθενείς με ESRD και αμυλοείδωση

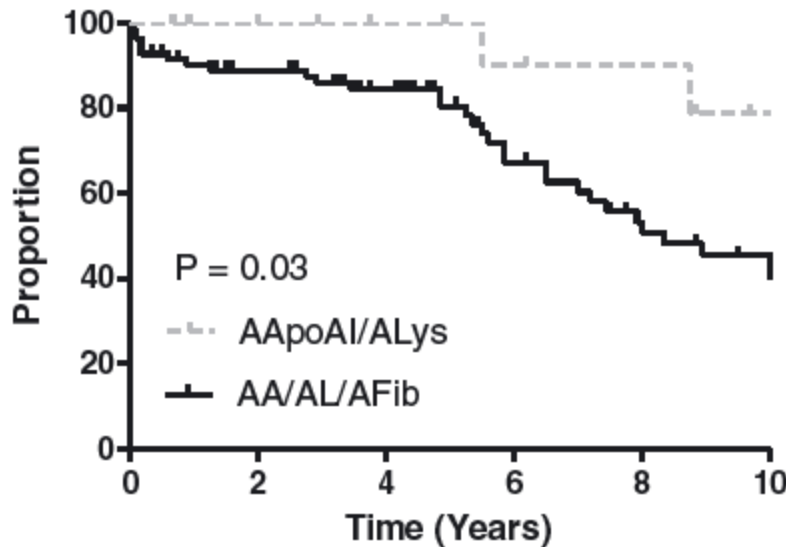
AL αμυλοείδωση

Κριτήρια επιλογής ασθενών για μεταμόσχευση νεφρού

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0–1)
- Απουσία καρδιακής προσβολής
- Απουσία ΠΜ
- Αιματολογική ύφεση: CHR ή τουλάχιστον PHR

Αμυλοείδωση και μεταμόσχευση νεφρού

n=104 ασθενείς με διαφορετικούς τύπους αμυλοείδωσης
UK National Amyloidosis Centre (NAC)



ΜΤχ σε **89%** των ασθενών με ESRD
και **AApoAI-I, ALys amyloidosis**

Διάμεση επιβίωση **13.1** έτη

ΜΤχ σε **20%** των ασθενών με ESRD
και **AL, AA και Afib αμυλοείδωση**

Διάμεση επιβίωση **8.3** έτη

Αμυλοείδωση και μεταμόσχευση νεφρού

AL αμυλοείδωση

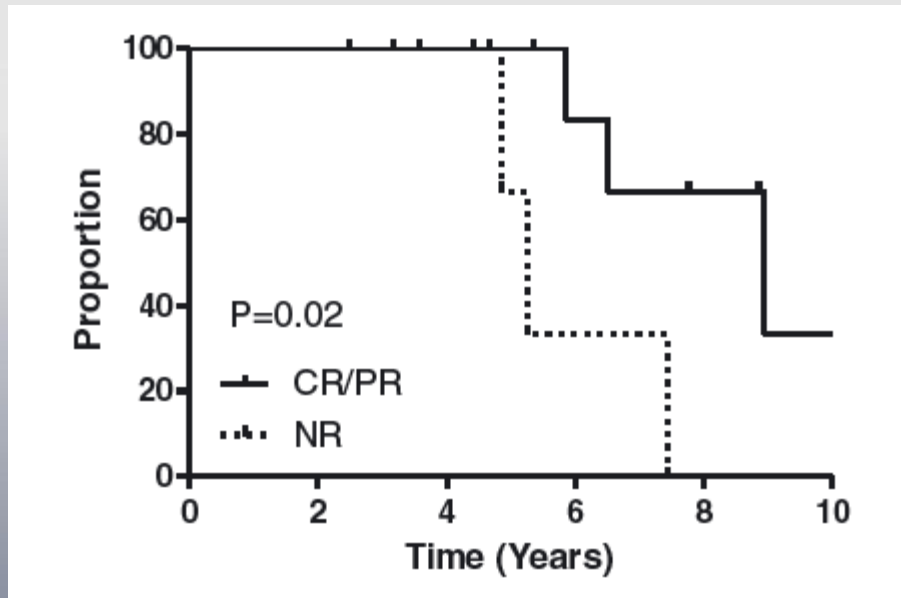
MTx → 25/246 (**10.2%**) των ασθενών με ESRD και AL αμυλοείδωση

Χρόνος από διάγνωση μέχρι AIMK: 1.1 έτη

Χρόνος από έναρξη AIMK μέχρι MTx: 2.3 έτη

Παρακολούθηση: 4.6 έτη

52% θάνατοι στην 5αετία με κύρια αιτία θανάτου λοιμώξεις



Επιβίωση μοσχευμάτων ανάλογα με την παρουσία ή απουσία αιματολογικής ύφεσης κατά την MTx

Αμυλοείδωση και μεταμόσχευση νεφρού

AL αμυλοείδωση

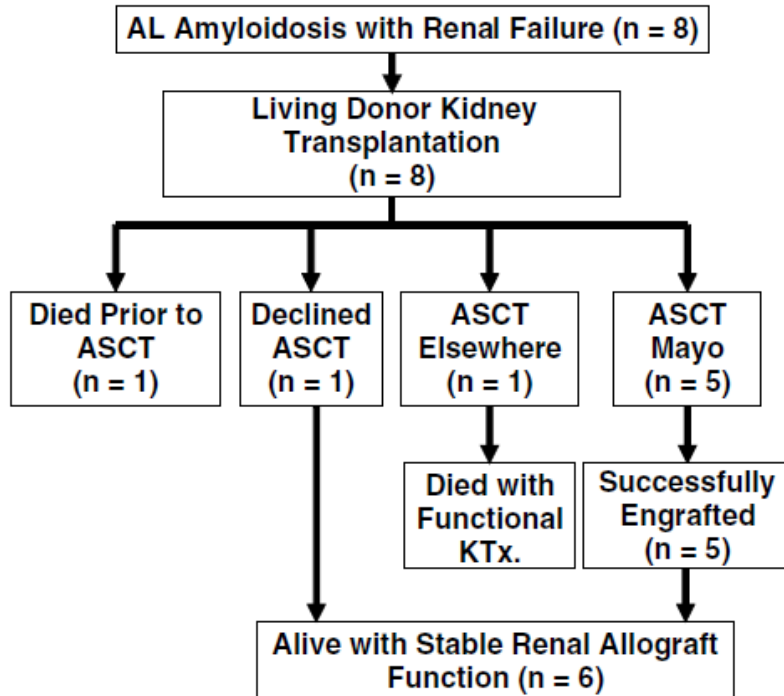
Table 3. Outcome of renal transplantation in AL amyloidosis

	Patients n	Renal transplant	Median follow- up, months	Outcome
Sattianayagam et al. [39]	22	19 deceased 3 living donors	56 (2–159)	14 patients had HR (11 PR, 3 CR). 1 and 5 years patient survival 95 and 67%, respectively, median patient survival 6.5 years after kidney transplant. No graft failure due to recurrence
Herrmann et al. [40]	19	1 deceased 18 living donors	41.4	79% alive at the time of study. Median graft survival same as median patient survival

Επιβίωση μοσχευμάτων από 18-72 μήνες
Χωρίς υποτροπή πρωτοπαθούς νόσου

AL Αμυλοείδωση και μεταμόσχευση νεφρού

LKTx (n=8) και στη συνέχεια ASCT (n=5)



Χρόνος από LKTx μέχρι ASCT: 3-12 μήνες

Διάρκεια νοσηλείας μετά την ASCT: 21-59 ημέρες

Χρόνος παρακολούθησης: 0.7-4.1 έτη μετά LKTx

Κανένας θάνατος

Σταθερή λειτουργία νεφρικού μοσχεύματος με διάμεση eGFR: 26-60ml/min

Ένα επεισόδιο BPAR (Banff grade IB) με καλή ανταπόκριση στα κορτικοειδή

Μετά από παρακολούθηση 18 ± 9 μηνών

χωρίς νεφρική ή αιματολογική υποτροπή AL αμυλοείδωσης

AL Αμυλοείδωση και μεταμόσχευση νεφρού

LKTx και μετά ASCT (n= 8), Group I
ASCT και μετά LKTx (n= 6),Group II
LKTx χωρίς ASCT (n=5),Group III

CHR σε όλους

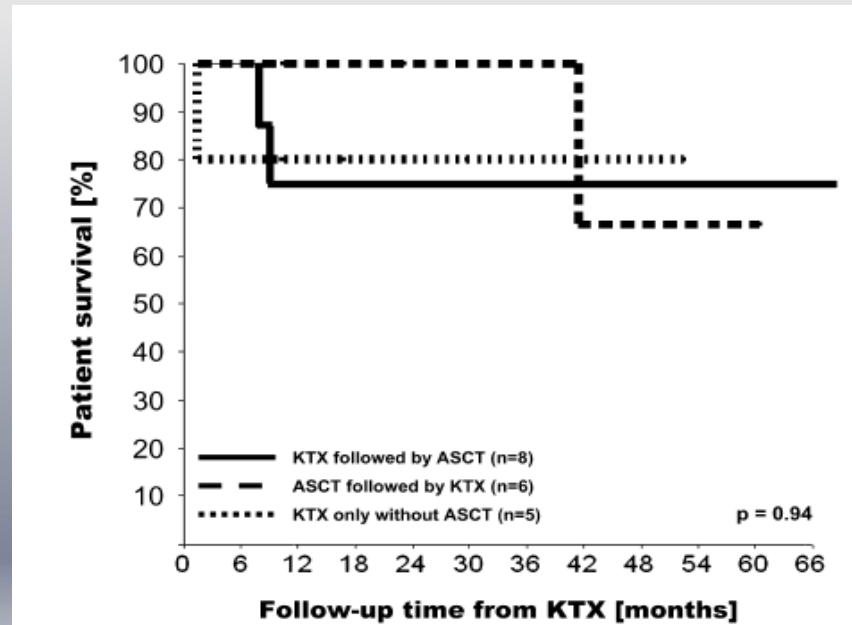
n=19 ασθενείς
18/19 LKTx
1999-2008

Παρακολούθηση: 41.4 μήνες

Επιβίωση στο τέλος παρακολούθησης: 79%

Υποτροπή αμυλοείδωσης σε 1 ασθενή (Group II)

Χωρίς διαφορά μεταξύ των ομάδων στην επιβίωση ασθενών



ΑΑ Αμυλοείδωση και μεταμόσχευση νεφρού

ΜΤχ σε 43/128 (**33,6%**) των ασθενών με ESRD και **ΑΑ αμυλοείδωση**

Χρόνος από διάγνωση μέχρι ΑΙΜΚ: 1.4 έτη

Χρόνος από έναρξη ΑΙΜΚ μέχρι ΜΤχ: 1.5 έτη

Παρακολούθηση: 5.1 έτη

37% θάνατοι στην 5αετία με κύρια αιτία θανάτου λοιμώξεις

5αετής και 10αετής επιβίωση μοσχευμάτων: 86% και 59%

ΑΑ Αμυλοείδωση και μεταμόσχευση νεφρού

ΑΑ αμυλοείδωση δευτεροπαθής σε FMF (Familial Mediteranean Fever)

n= 25 ασθενείς

Επιβίωση σε 1-2-5- έτη: 87%, 83% και 78% αντίστοιχα

Oezdimir BH et al. Transplantation Proceedings, 38, 432–434 (2006)

n=16 ασθενείς

Επιβίωση σε 5, 10 έτη: 80% και 68%

Sherif AM et al. American Journal of Kidney Diseases, Vol 42 2003: pp 370-75

n=22 ασθενείς

Επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων σε 1 και 5 έτη

91% και 84% και 81% και 69% αντίστοιχα

Υποτροπή σε < 10%, όχι απώλεια μοσχευμάτων

Ποσοστά συγκρίσιμα με αυτά ασθενών με MTx από άλλα αίτια ESRD

Emiroglu R et al. Transpl Proc 2005; 37:2967–68

Θεραπευτικοί στόχοι σε ασθενείς με ESRD και αμυλοείδωση

AL αμυλοείδωση

Καταστολή του κλώνου που παράγει την αμυλοειδογόνο LC

CHR
PHR
NR

Αναγκαιότητα επίτευξης αιματολογικής ύφεσης τουλάχιστον PHR
Ιδανικά: CHR

Κλασσική Χ/Θ

Προτιμητέα σε high risk ασθενείς
Ικανοποιητικά ποσοστά αιματολογικής ύφεσης

HDM/ASCT

Ριζική θεραπεία
Σε ασθενείς υπό AIMK
Πολύ ↑ TRM
Πολύ επιλεκτικά

HDM/ASCT

Πριν ή μετά MTx νεφρού

Συγκρίσιμα αποτελέσματα
Εξατομίκευση / αυστηρά επιλεγμένοι ασθενείς



Ευχαριστώ