

Amyloidóza, m. Waldenström, MGUS

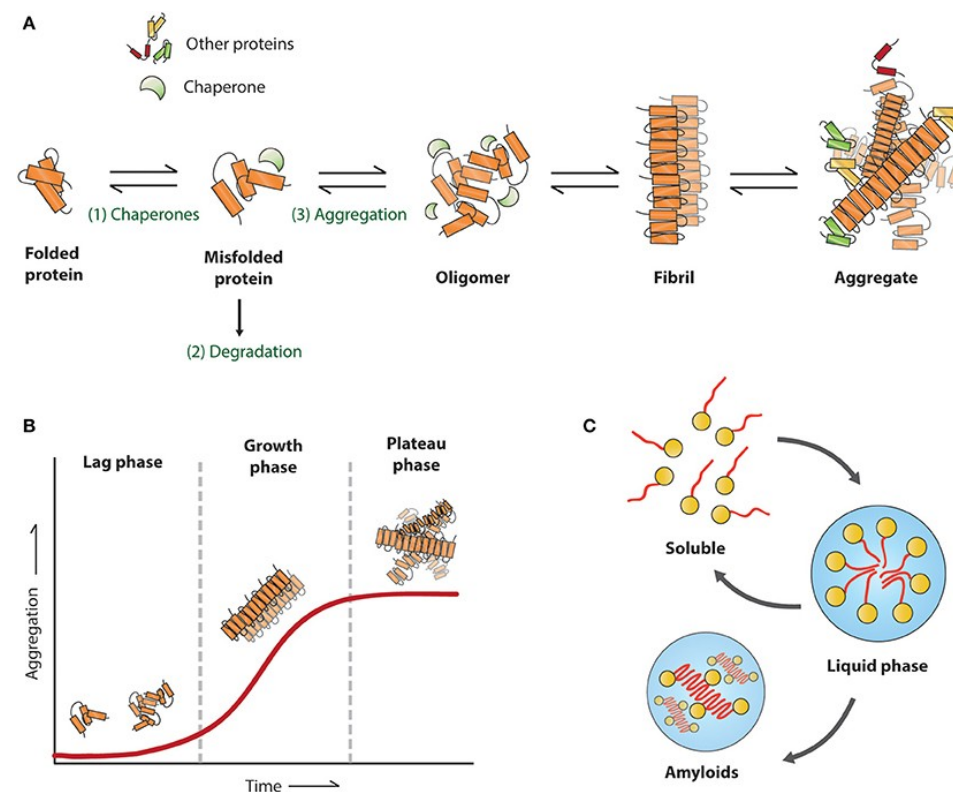
MUC. Volodymyr Porokh

sk.16 VL

Amyloidóza

=heterogenní skupina onemocnění charakterizovaná extracelulární akumulací nízkomolekulárních proteinů s pozměněnou sekundární strukturou, která brání degradaci

Incidence – 5-12/mil
Median věku 64 let
Systemová x lokální



PATHOGENESIS

Normal proteins, when produced in **abnormal numbers**

Production of normal amounts of **mutant proteins**

Acquired mutation



Monoclonal B lymphocyte proliferation



Increased plasma cells



Immunoglobulin light chains
Incomplete proteolysis

AL protein

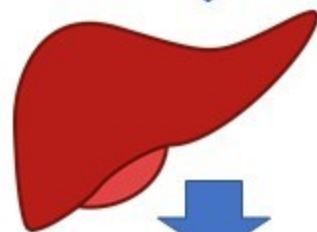
Chronic Inflammation



Macrophages activation



IL1 & IL6



Increased **SAA** protein



Incomplete proteolysis

AA protein

Eg : Transthyretin (TTR)

Mutation



Mutant TTR



Aggregation

ATTR protein

AMYLOIDOSIS

Manifestace

Amyloid Type	Systemic Amyloidosis		Transthyretin (TTR) Amyloidosis	
	<u>AL</u>	<u>AA</u>	<u>ATTRm</u>	<u>ATTRwt</u>
Protein Deposited	<u>L</u> ight chain	Amyloid <u>A</u>	<u>M</u> utated TTR protein	<u>w</u> t TTR monomers
Disease Etiology	Plasma cell dyscrasia with ↑ light chains	Systemic autoimmune or infections	Familial mutation of TTR	Common in elderly aged > 75 years
Specific Features	Kidney, heart and liver affected	Renal dysfunction	V122I common in African Americans	Carpal tunnel; Male dominance
Median Survival	1-3 years	11 years	2 years	4-6 years
Prognostic Factors	Cardiac function, BNP, troponin	Serum AA levels, renal function	Duration, HR>70/min, ↓LVEF	BNP, uric acid, ↓LVEF, ↑ Wall Thickness
Therapy	Chemotherapy ± Stem cell transplant	Treat underlying conditions	Liver ± heart Tx ?siRNA or ASO ?Tafamidis or Diflunisal	?siRNA or ASO ?Tafamidis or Diflunisal

- Závisí na typu amyloidu

Možnosti diagnostiky

Amyloidóza může být způsobená různými proteiny (>25 + různé varianty)

Přesný typizace a časná diagnóza je klíčová pro léčbu, protože různé formy vyžadují různé léčebné postupy

Rozlišení jednotlivých typů nemoci pouze na základě klinických projevů je obtížné

Možnosti diagnostiky:

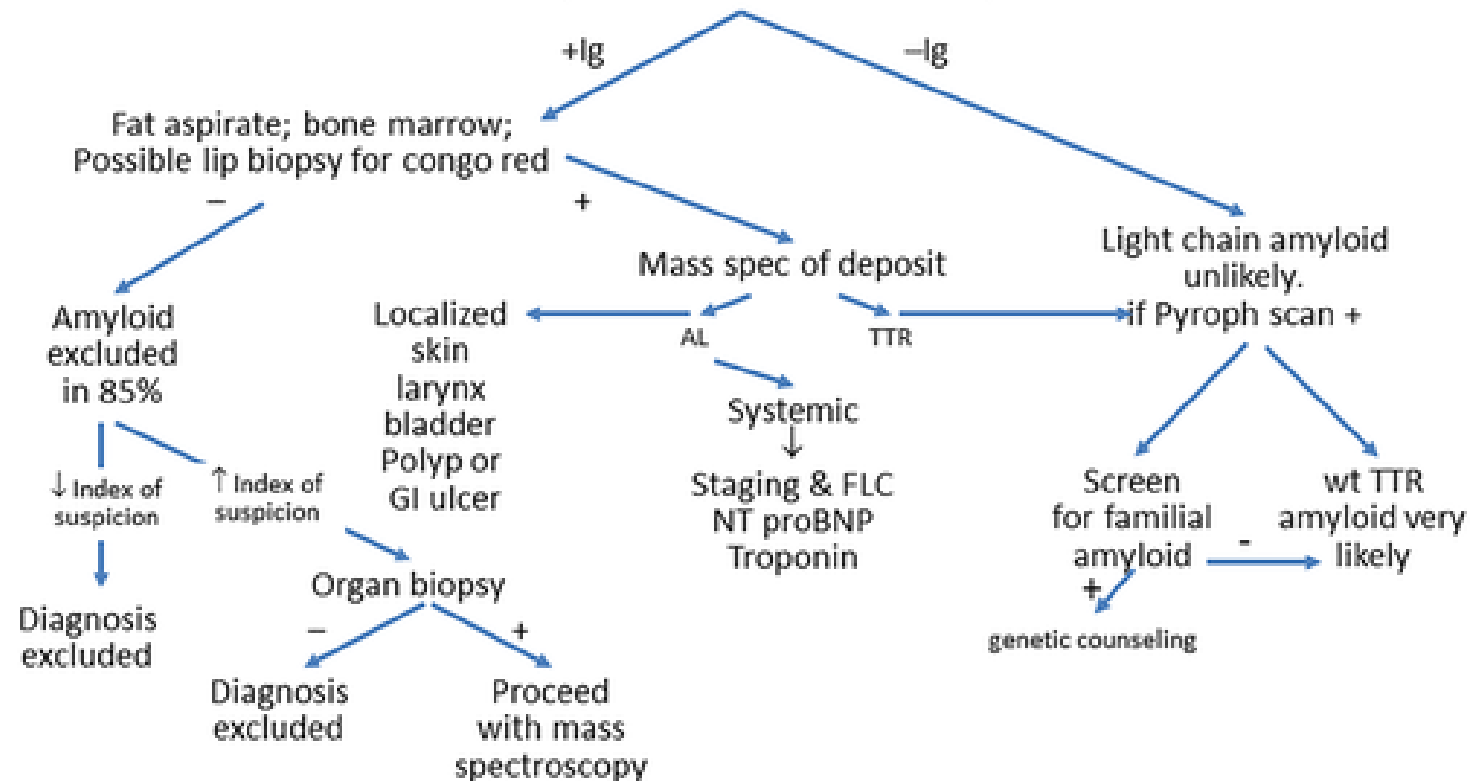
1. Detekce přítomnosti amyloidu – mikroskopicky za použití barvení konžskou červení – červeno-zelený dichroismus a dvojlom v polarizovaném světle
2. Immunohistochemie – detekce serum amyloid P component (SAP), AL – lehké řetězce kappa/lambda, AA, senilní TTR – ne vždy spolehlivá
3. Genomické metody
4. Hmotnostní spektrometrie

Diagnostický postup při podezření na AL amyloidózu

Suspect Amyloidosis

- Nephrotic range proteinuria
- Heart failure preserved ejection fraction
- Nondiabetic Neuropathy (carpal tunnel 50%)
- Hepatomegaly, diarrhea
- Atypical MGUS or smoldering myeloma

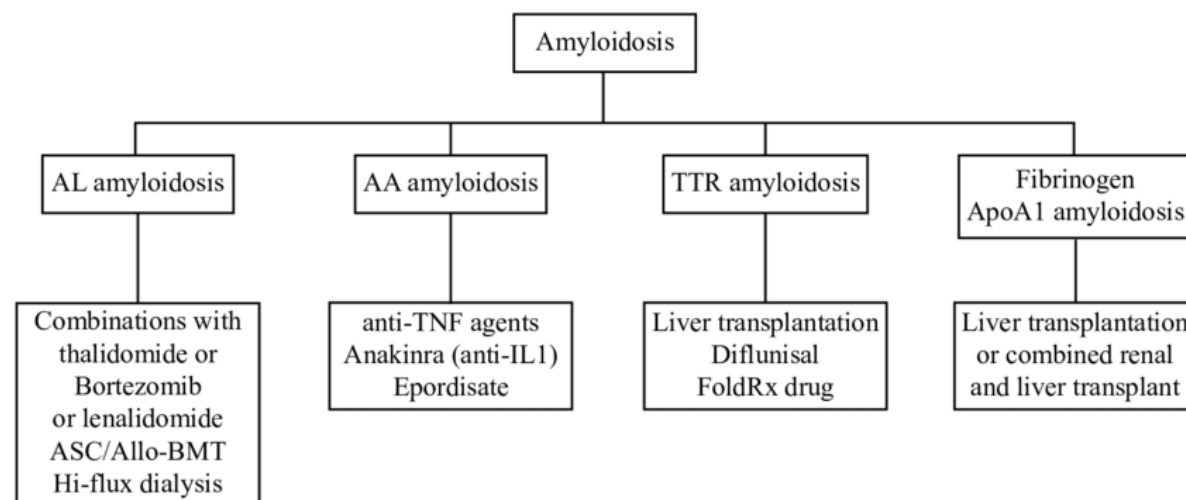
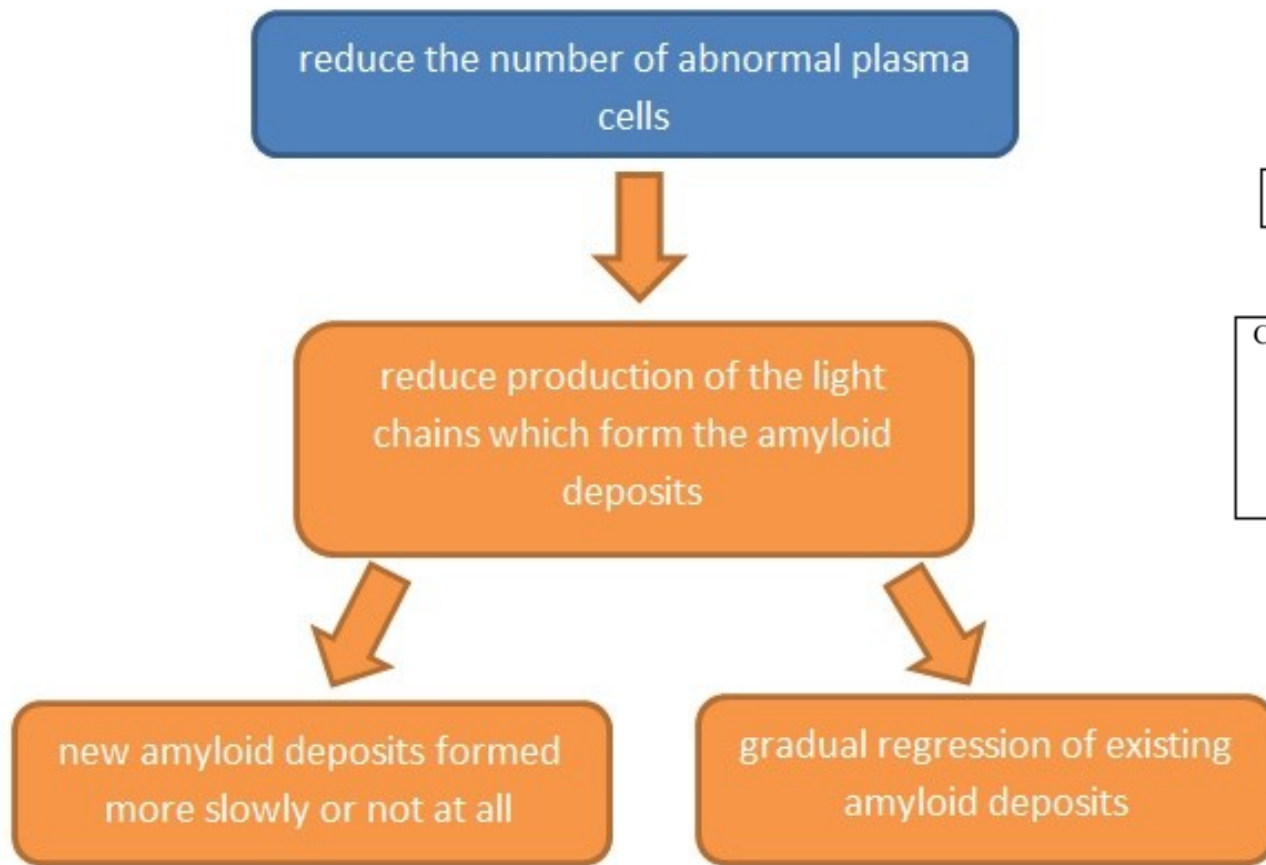
Serum immunofixation; immunoglobulin free light chains
Add cardiac Pyrophosphate scan if heart symptoms



M.A.Gertz
Immunoglobulin
light chain
amyloidosis:
2018 Update on
diagnosis,
prognosis, and
treatment

Strategie léčby

The aims of therapy in AL amyloidosis

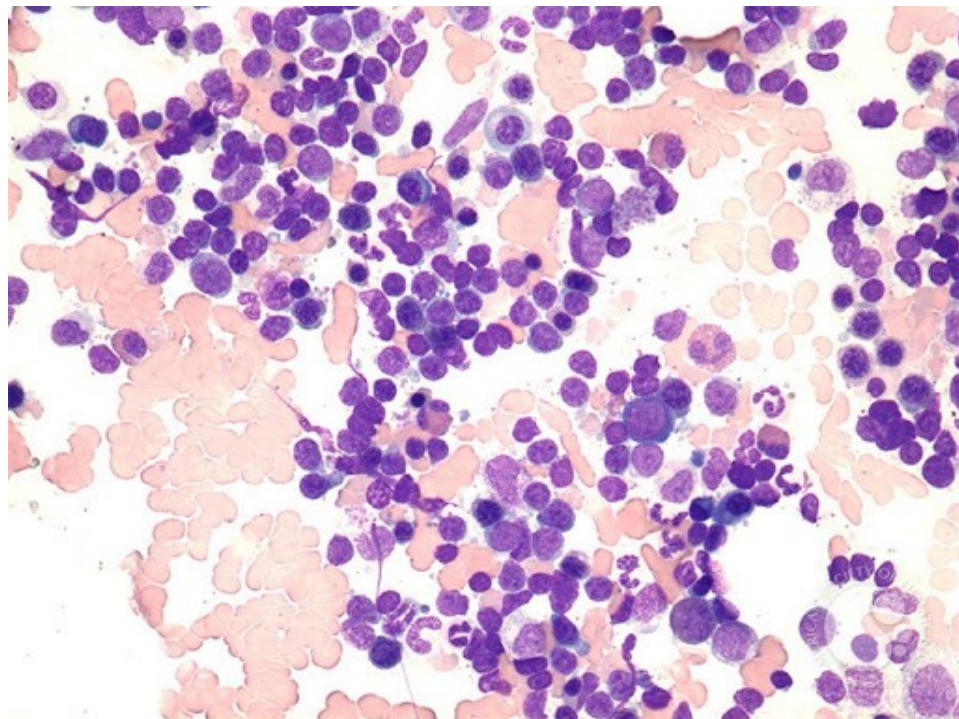


- Závisí na typu amyloidózy – snažíme se řešit příčinu kde je to možné nebo snažíme se zpomalit deposite proteinových agregátů

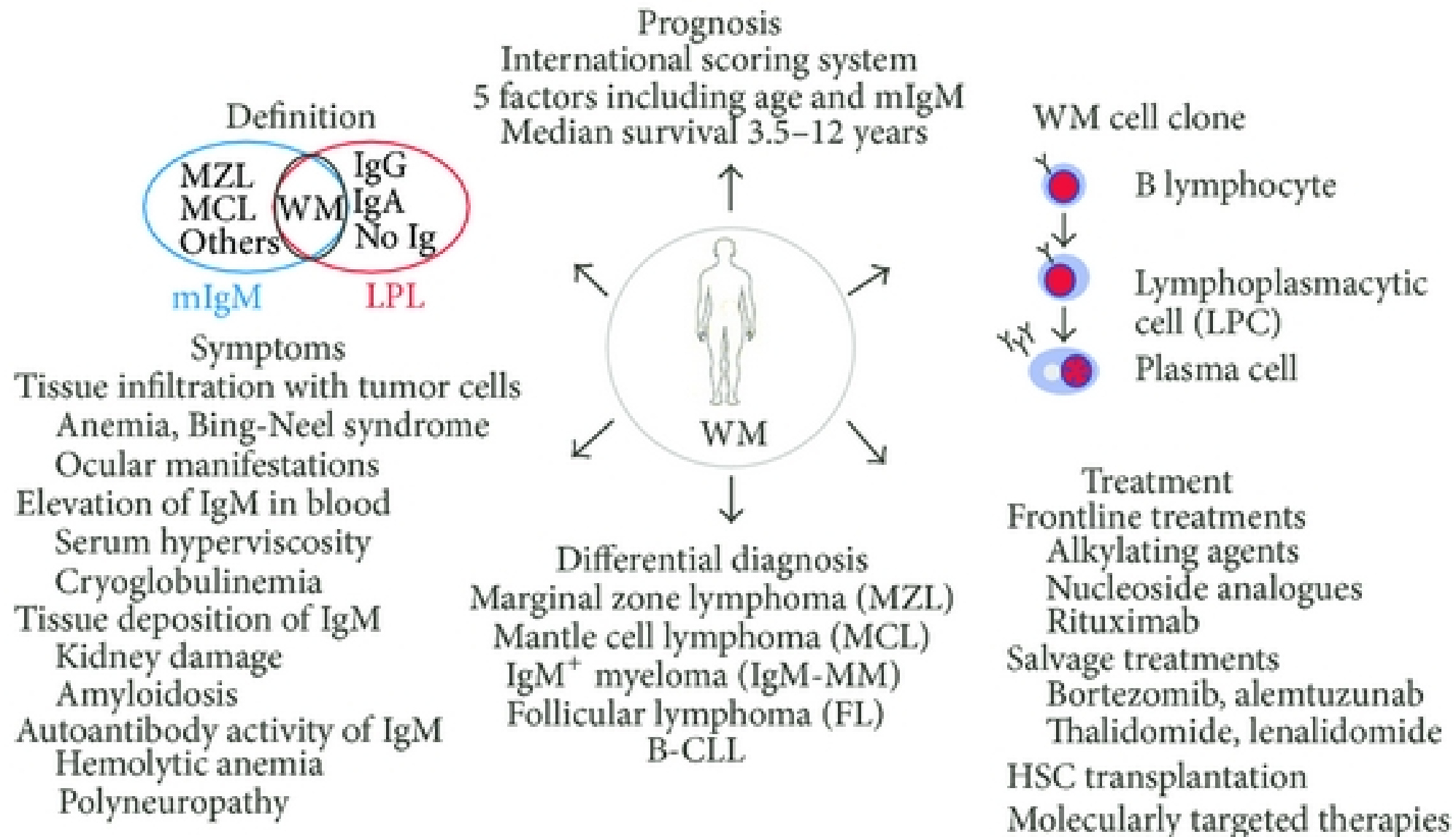
Amyloidóza – centra ČR

- Brno – prof. Adam
- Hradec Králové – doc. Maisnar
- Olomouc – prof. Ščudla
- Ostrava – prof. Hájek
- Praha FNKV – dr. Gregora
- Praha VFN – prof. Špička

Morbus Waldenström

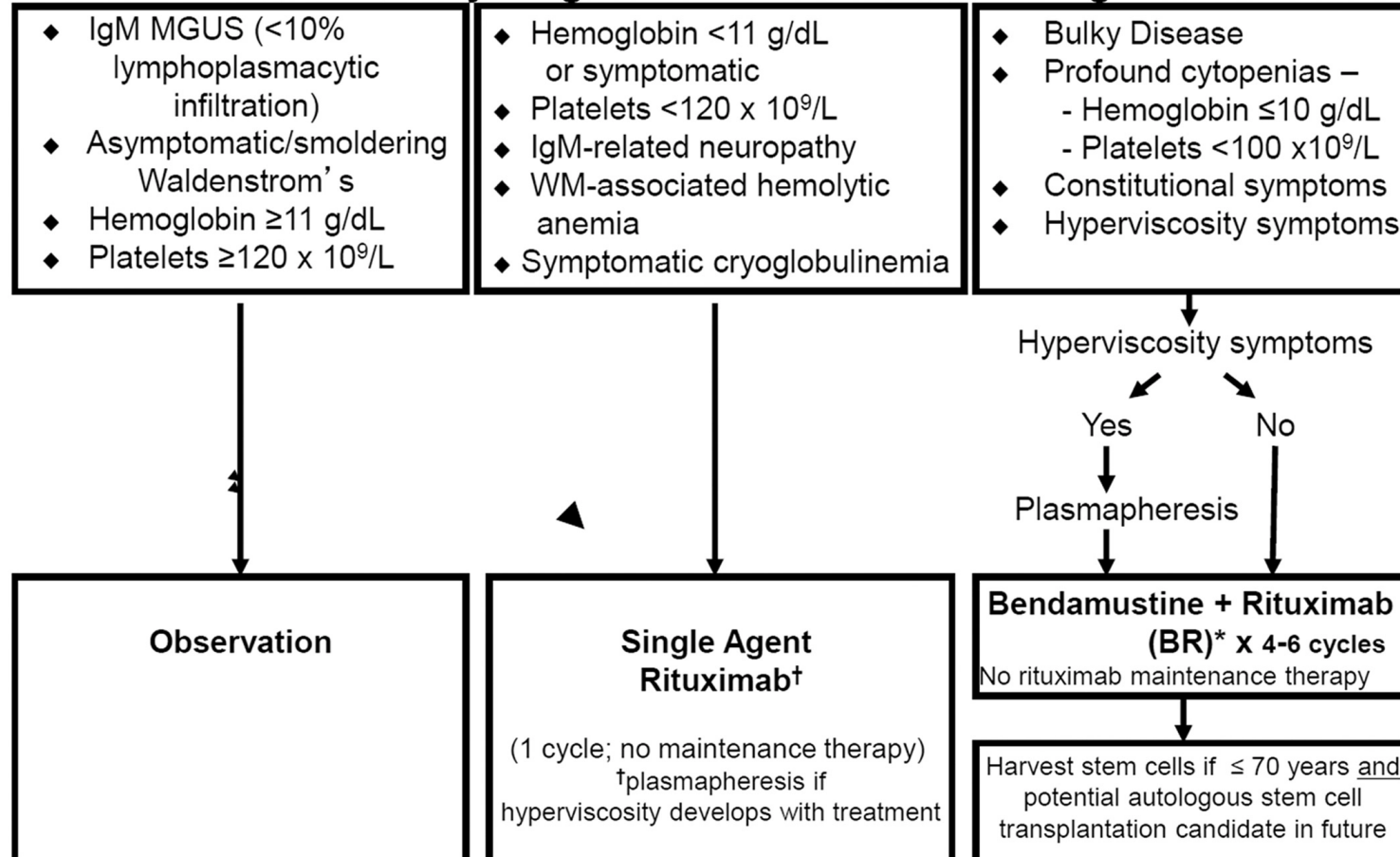


- Patří mezi monoklonální gamapatie
- Podstatou je proliferace mutovaných B-lymfocytů, které se diferencují na lymfoplasmocytární buňky produkující monoklonální IgM

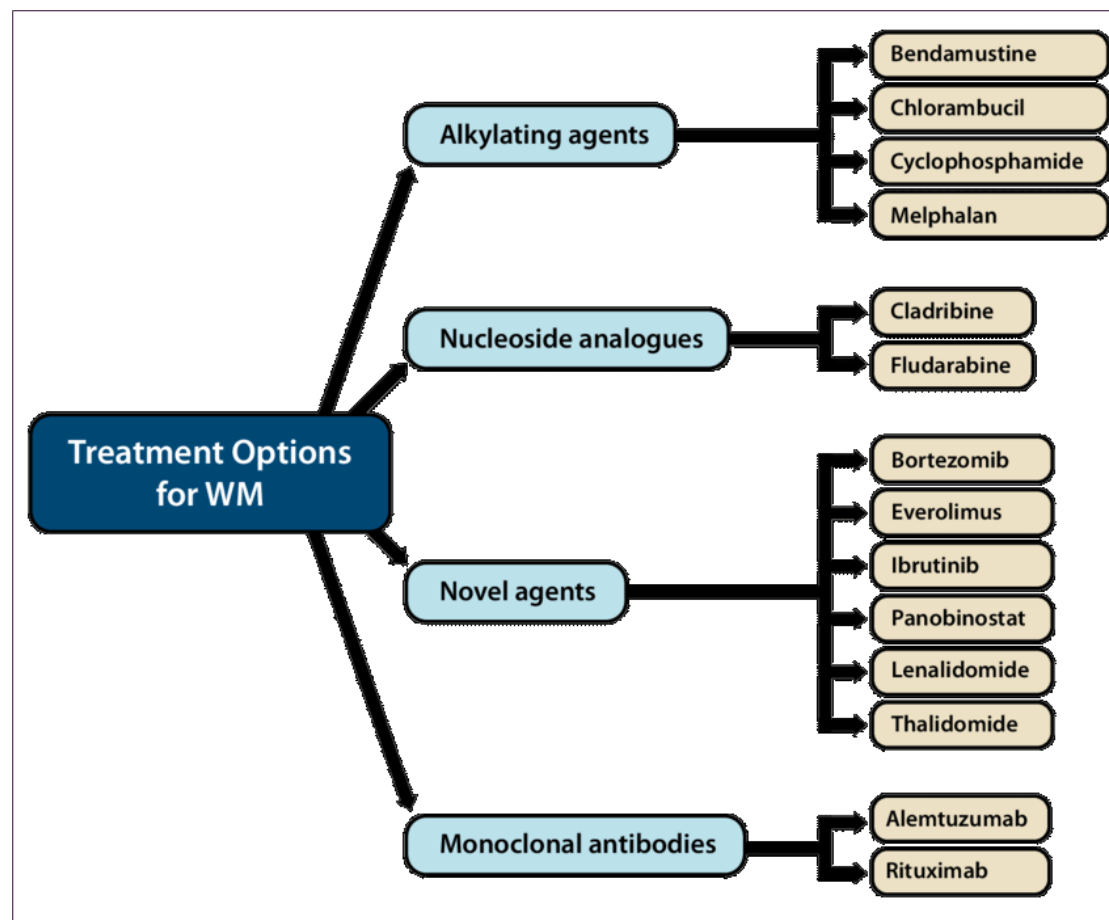


Management patients WM

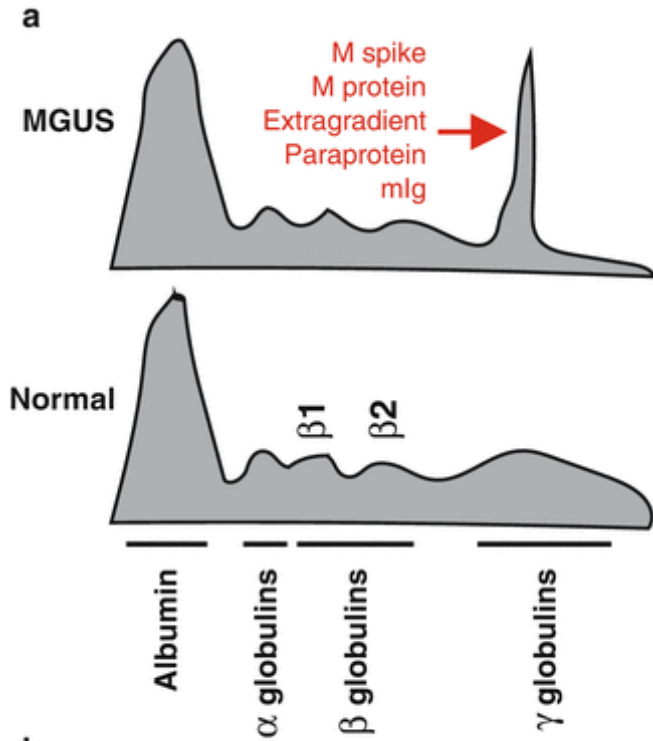
Consensus for Newly Diagnosed Waldenström Macroglobulinemia



Možnosti léčby

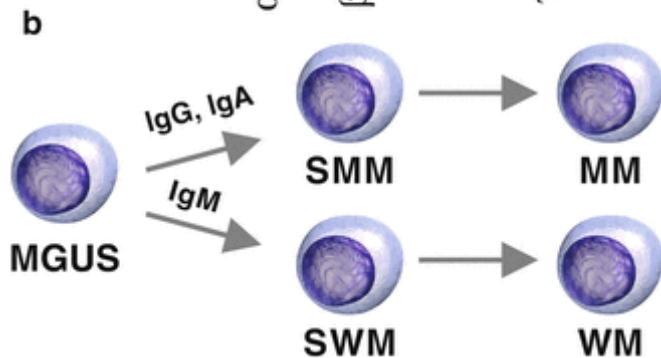


MGUS

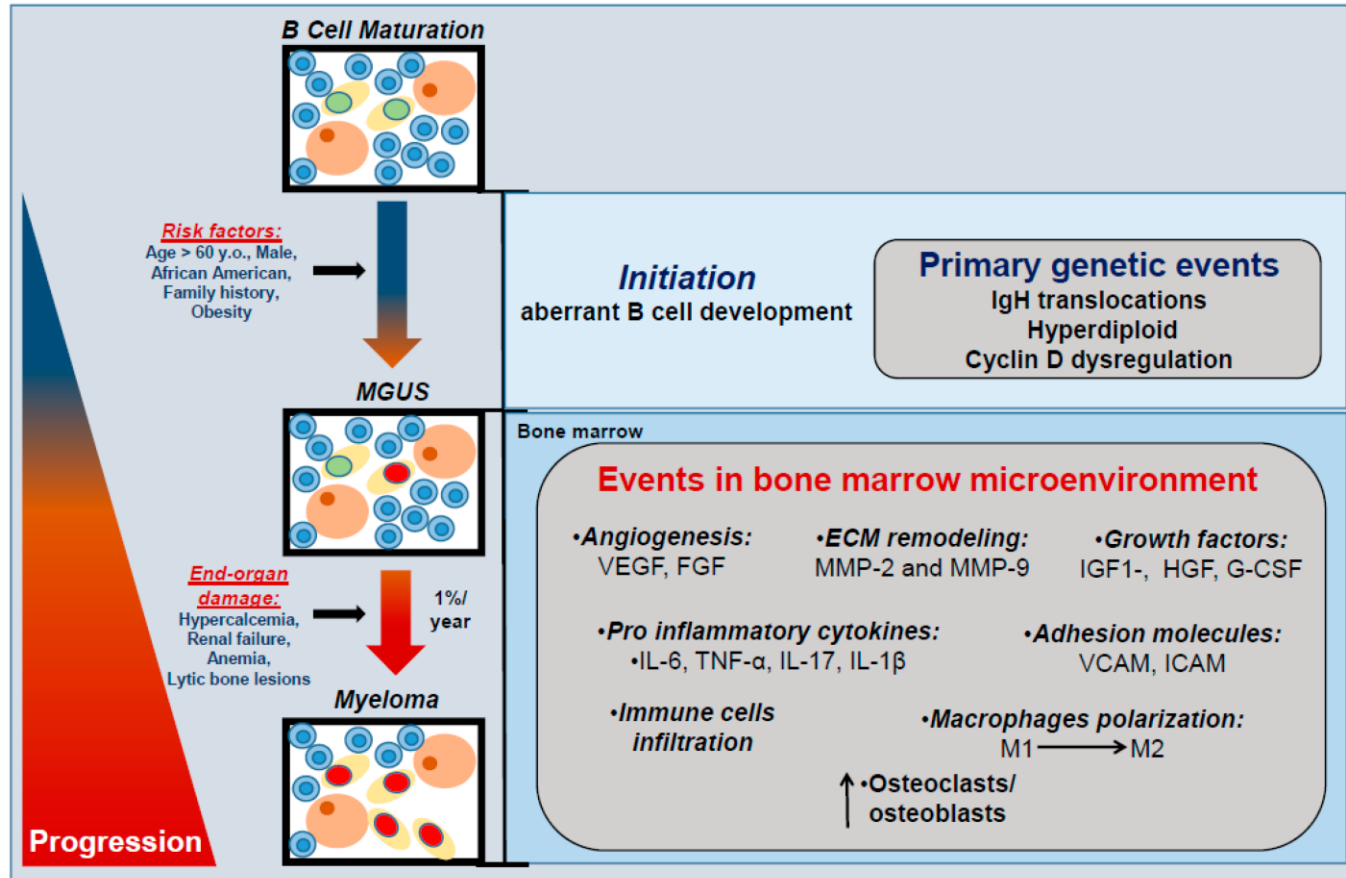


Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

Patří mezi nejčastější premaligní stavy.
Riziko maligní transformace – 1% za rok



Patogeneze



- Není zcela objasněna

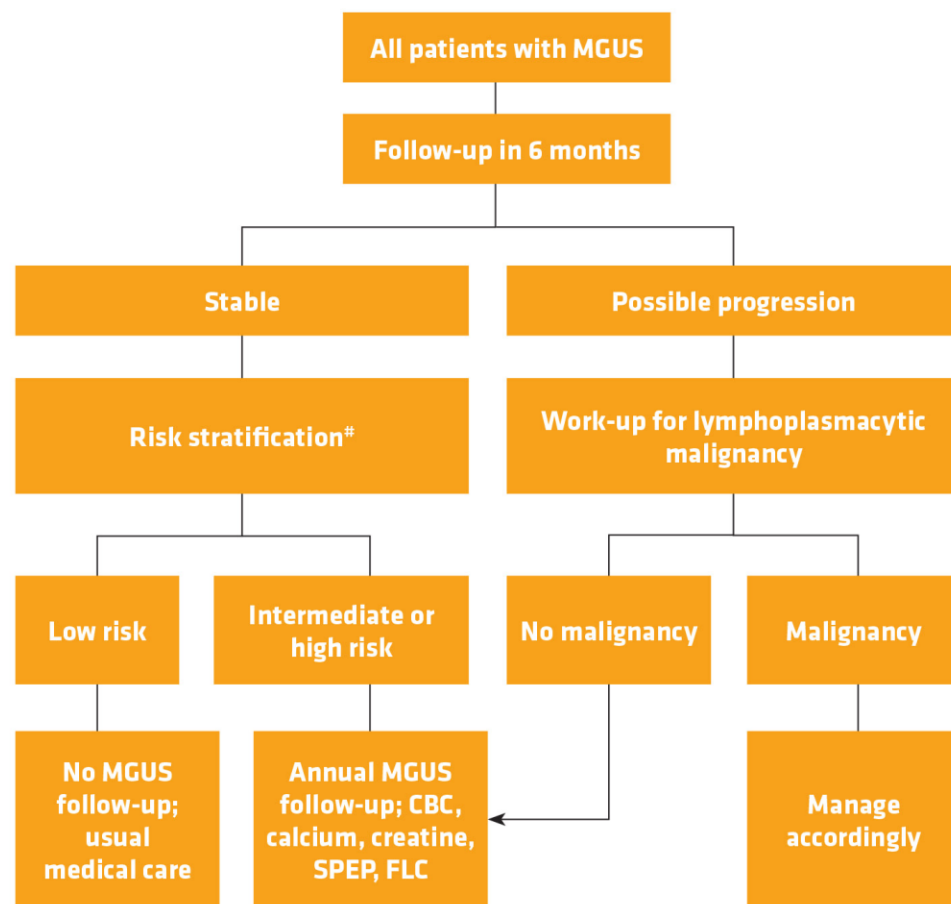
Diagnostická kritéria pro MGUS

	Non IgM MGUS	IgM MGUS	Light chain MGUS
M protein	< 30 g/l	< 30 g/l	sérum – 0 g/l negativní imunofixace moč < 500 mg/24 hod
FLC poměr	–	–	< 0,26 nebo > 1,65
Infiltrace KD PC	< 10 % klonálních PC	< 10 % lymfoplazmocytů	< 10 % klonálních PC
Orgánové postižení	nepřítomnost C: S/Ca < 2,75 mmol/l R: S/kreatinin < 177 μmol/l nebo CrCL < 40 ml/min A: Hb > 100 g/l B: osteolytických lézí/ osteoporózy a kompresivních fraktur	nepřítomnost anémie hyperviskosity hepatosplenomegálie lymfadenopatie	nepřítomnost C: S/Ca < 2,75 mmol/l R: S/kreatinin < 177 μmol/l nebo CrCL < 40 ml/min A: Hb > 100 g/l B: osteolytických lézí/ osteoporózy a kompresivních fraktur

MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu, M protein – monoklonální protein, FLC – free light chains poměr, KD – kostní dřeň, PC – plazmocyty, CRAB (orgánové postižení při mnohočetném myelomu – C – calcium, R – renální insuficience, A – anémie, B – bone lesions), Ca – kalcium (mmol/l), CrCL – klírens kreatininu (ml/min), Hb – hemoglobin (g/l)

Management pacienta s MGUS

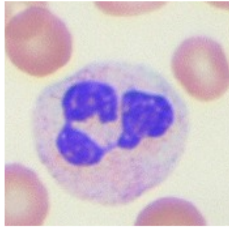
FIGURE 2. Algorithm for Follow-up of MGUS



* Mayo Clinic Risk Stratification Model; CBC = complete blood count

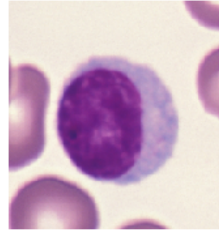
- U pacientů s MGUS nedochází ke snížení rizika progresse, proto je doporučeno celoživotní sledování
- V prvním roce je doporučeno upřesnit dynamiku nárůstu M proteinu pro určení dynamiky MGUS
- Pacienti by měli být sledováni po 6 měsících
- V případě stabilního stavu bez známek progresse – jednou za 2-3 roky

which white blood cell are you?



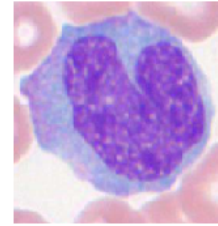
neutrophil

- unique look
- protects his friends
- can be toxic



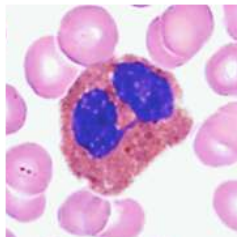
lymphocyte

- great memory
- looks scary sometimes
but is actually nice
- loves memes



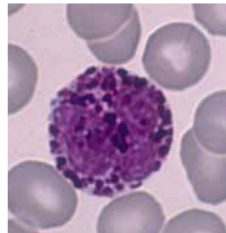
monocyte

- big boi
- always hungry
- still listens to
linkin park



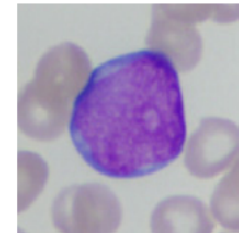
eosinophil

- pretty boi
- loves pink
- explosive temper



basophil

- basic af
- overreacts to things
- hates memes



blast

- pretty but mean
- acts immature
- expresses CD34
surface markers

Děkuji za pozornost