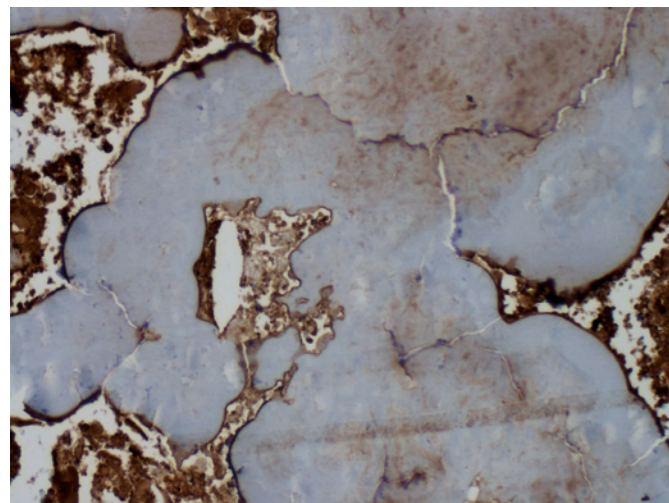
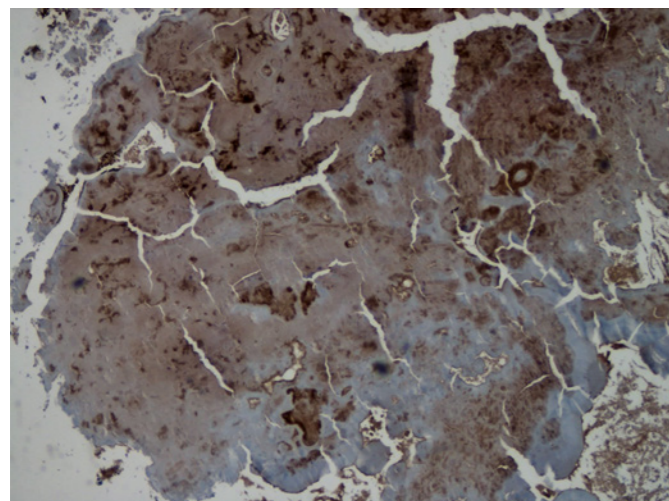


Obr. 11. Imunohistochemické vyšetření v reakci s protilátkou proti lehkým Ig lambda pouze s fokální slabou až středně silnou pozitivitou v oblasti amyloidových depozit. Silnou pozitivitu vykazují plazmocytární elementy v okolí depozit. Původní zvětšení snímku 100x



Obr. 12. Imunohistochemické vyšetření v reakci s protilátkou proti transthyretinu vykazuje nepravidelnou fokální převážně středně silnou pozitivitu amyloidu. Původní zvětšení snímku 40x



ezofagitidy 1. stupně, u jednoho pacienta k ezofagitidě 2. stupně (18). Moore et al. se zaměřili na možnost využití endobronchiální brachyterapie (EBB). U dvou pacientů byla kombinována terapie EBRT s EBB, u jednoho pacienta se jednalo pouze o terapii EBB. Dávky u terapie EBB byly v rozmezí 7,5–10 Gy, dávky u terapie EBRT byly u jednoho pacienta 48 Gy ve 4 frakcích, u druhého pacienta 60 Gy, bez uvedeného počtu frakcí. U všech pacientů došlo k rychlému vymizení symptomů, terapeutický efekt byl potvrzen opakovanými bronchoskopiemi (17).

Difuzní alveolo-septální amyloidóza

Difuzní alveolo-septální amyloidóza bývá na rozdíl od ostatních dvou forem plicní amyloidózy nejčastěji diagnostikována u systémové AL amyloidózy. Depozita amyloidu bývají detekována v cévních stěnách, parenchymu a interlobulárních septech. Přítomny mohou být i mediastinální lymfadenopatie, pleurální výpotek nebo jsou depozita zjištěna ve viscerální pleuře. Často jsou postiženy všechny plicní laloky (16). Vzhledem k obvykle asymptomatickému průběhu bývá plicní postižení

amyloidem nejčastěji diagnostikováno *post mortem*, kdy bylo popsáno u 18 pacientů z 20 (90 %) se systémovou AL amyloidózou a u osmi pacientů z 24 (33 %) se systémovou AA amyloidózou (19).

Nález na HRCT plic zahrnují opacity mléčného skla, mnohočetné drobné dobře ohraničené noduly velikosti 2–4 mm, subpleurální konsolidace, ztlustění interlobulárních sept a změny retikulárního charakteru (12).

Diagnostiku plicního postižení amyloidem by mohlo usnadnit využití [18F]florbetapiru při PET/CT vyšetření (20). [18F]florbetapir patří mezi radiofarmaka detekující depozita β -amyloidu, u kterého americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (*Food and Drug Administration, FDA*) v roce 2012 schválil využití při diagnostice Alzheimerovy choroby (21). Jeho využití bylo potvrzeno i při diagnostice kardiálního postižení při systémové AL amyloidóze (22). Studie Wagnera et al., která se zaměřila na extrakardiální využití [18F]florbetapiru u pacientů se systémovou AL amyloidózou, přinesla zajímavé výsledky týkající se možného využití při difuzním parenchymálním postižením plic amyloidem vzhledem k výraznému vychytávání radiofarmaka v plicích u pacientů s plicním postižením při systémové amyloidóze (23).

Terapie difuzní alveolo-septální amyloidózy spočívá v co nejrychlejším snížení koncentrace volných lehkých řetězců u AL amyloidózy. Při volbě terapeutického postupu je nutné brát v potaz plicní postižení, kdy u pacientů s méně než 50 % difuzní kapacity pro oxid uhelnatý není možné provést autologní transplantaci krvetvorných buněk (16).

Diferenciální diagnostika zahrnuje pneumonii, intersticiální plicní procesy a neoplázie (24).

Fokální nodulární amyloidóza

Fokální nodulární amyloidóza, která se vyskytuje nejčastěji z uvedených plicních amyloidóz, bývá spojována s dobrou prognózou. Medián věku při diagnóze je 67 let, častěji se vyskytuje u mužů (16). Histologicky se jedná o dobře ohraničené noduly tvořené amorfním eozinofilním amyloidem často provázeným zánětlivým infiltrátem v okolí, lymfoplazmocytárním infiltrátem, granulomatózní reakcí, kalcifikacemi a metaplastickou osifikací (8). Lehké řetězce u nodulární amyloidózy jsou tvořeny častěji kappa než lambda řetězci a to v poměru 3:1, na rozdíl od typicky se vyskytujících lambda řetězců u systémové AL amyloidózy. Nejčastěji se detekuje náhodně zobrazovacími metodami hrudníku jako jedno nebo více ložisek v plicích. Obvykle se jedná o AL nebo AL/AH amyloidózu (smíšená přítomnost lehkých a těžkých řetězců imunoglobulinu) (25). Popsány byly i vzácné případy výskytu při systémové amyloidóze, fokální AA amyloidóze, fokální ATTR wild-type anebo fokální A β 2M/AL amyloidóze (smíšená přítomnost β 2-mikroglobulinu a lehkých řetězců imunoglobulinu) (26, 27, 28).

Nodulární plicní amyloidóza může vznikat v terénu lymfoproliferativního onemocnění, například MALT lymfomu (*mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma*), u pacientů s autoimunitními onemocněními, jako je Sjögrenův syndrom, nebo při monoklonální gamapatii nejasného významu (MGUS) (19, 29). Studie Lim et al. prezentovala šest případů pacientů s plicní amyloidózou, u kterých byl potvrzen MALT lymfom. Ve všech případech se jednalo o ženy. U třech z nich byla prokázána depozita amyloidu z lehkých řetězců imunoglobulinu, které byly pravděpodobně produkovány nádorovými buňkami. Rozlišení nodulární

plícní amyloidózy od primárního plicního lymfomu s depozity amyloidu spočívá v histologickém a imunohistochemickém vyšetření (19).

Milani et al. hodnotili mezi léty 2004–2016 49 pacientů s plicní nodulární AL amyloidózou. Medián věku byl 69 let, v 60 % se jednalo o muže. V 11 případech byla detekována přítomnost monoklonálního proteinu v séru či moči, u 13 pacientů byl přítomen abnormální poměr volných lehkých řetězců. U třech pacientů byl diagnostikován Sjögrenův syndrom a u dvou pacientů MALT lymfom.

Baumgart et al. v roce 2018 hodnotili 207 případů plicního postižení amyloidem. Medián věku při diagnóze byl 67 let, ve 117 případech (57,1 %) se jednalo o muže. U 100 pacientů (90,1 %) ze 111 případů AL amyloidózy se jednalo o lokalizovanou formu. U 10 pacientů (8,5 %) bylo přítomno lymfoproliferativní onemocnění. 10leté celkové přežití představovalo u systémové AL amyloidózy 45,7 %, u lokalizované formy AL amyloidózy činilo 79,5 % (20).

Při fokální nodulární amyloidóze je na HRCT plic možné prokázat charakteristické známky jako jsou periferní či subpleurální lokalizace ložisek, predominantně ve spodních lalocích plic, které jsou často bilaterální (30). Noduly mohou mít rozličné tvary a velikosti, nejčastěji od 0,5 do 1,5 cm, a bývají dobře ohraničené. Rostou pomalu, často několik let (31). Přítomny mohou být i kavítace (12). Brandelik et al. popsali souvislost mezi přítomností cyst na CT snímcích a autoimunitních onemocněních, kdy u pěti pacientů s nálezem cystických formací na CT ze 17 byl potvrzen Sjögrenův syndrom a u dalších dvou byl přítomen systémový lupus erythematosus. Stejně tak popsali i časté kalcifikace vyskytující se v plicních ložiscích, které byly přítomny u 17 pacientů ze 41 (13).

Diferenciální diagnostika zahrnuje primární nebo metastatické nádorové postižení plic. Dále je třeba vyloučit granulomatózní plicní onemocnění, tuberkulózu, histoplazmózu, kokcidiomykózu, blastomykózu a chondrom (24, 32). Mnohočetné plicní cysty a uzly mohou být přítomny i u Langerhansovy histiocytózy nebo lymfangioleiomyomatózy (33).

Terapii fokální nodulární plicní amyloidózy představuje nejčastěji excize ložiska (16).

Co se etiologie vzniku fokálních forem amyloidózy týče, profesor Per Westermark v roce 2012 prezentoval hypotézu určité schopnosti „sebevraždy“ lokalizovaných depozit amyloidu a to na základě toxicity lehkých řetězců imunoglobulinu vůči plazmatickým buňkám. Jeho hypotéza vzniku lokalizované formy AL amyloidózy spočívá v přítomnosti malého benigního klonu plazmatických buněk v určité lokalitě, vznikající pravděpodobně na základě antigenní stimulace. Klonální plazmatické buňky produkují lehké řetězce imunoglobulinu, které jsou amyloidogenní. Ke vzniku samotného amyloidu dojde ovšem pouze pokud je klon plazmatických buněk schopen aktivovat makrofágy, které následně vytvoří obrovské mnohojaderné buňky (*giant cells*)

LITERATURA

1. Kuřová Z, Pika T, Jelínek T et al. Hereditární amyloidózy – etiologie, klinický obraz a léčba. *Transfuzie Hematol.* 2015; 21(4): 184–192.
2. Ryšavá R. Systémové amyloidózy a jejich léčba. Maxdorf: Praha 2013. ISBN 978–80–7345–341–1.
3. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid.* 2020; 27(4): 217–222.

a ty poté volně řetězce fagocytují. K agregaci volných řetězců může docházet jak uvnitř těchto buněk, tak i na jejich povrchu, kdy se tato hypotéza vzniku amyloidu jeví jako pravděpodobnější. To by vysvětlilo přítomnost amyloidových fibril v blízkosti *giant cells* což je rozdíl oproti depozitům u systémové AL amyloidózy. Ve fokálním depozitu amyloidu bývá přítomno pouze malé množství plazmatických buněk na základě čehož se může předpokládat toxické působení amyloidových fibril, které vede k jejich apoptóze (34).

Toto vyhasnutí amyloidotvorného procesu prezentovali i Adam et al., kteří se zaměřili na využití PET/CT vyšetření při rozhodování o léčbě lokalizované nodulární formy plicní AL amyloidózy. Ložiska amyloidu se při PET/CT vyšetření mohou zobrazit jako vysoce aktivní, podobně jako plicní metastázy. Při vyhasnutí amyloidotvorného procesu dochází k absenci akumulace fluorodeoxyglukózy v ložisku a jeho bezprostředním okolí, což autoři pozorovali i u jejich pacientky, u které po roce od stanovení diagnózy a provedení PET/CT vyšetření ustala metabolická aktivita buněk v okolí ložiska (35). Kazuistika Koukalové et al. prezentovala obdobný závěr u pacientky s polypem v pravé nosní dutině, u které bylo biopsií potvrzeno ložisko amyloidu. Vyšetření PET/CT potvrdilo metabolicky aktivní ložisko v dutině nosní. Po jeho resekci byla pacientka pravidelně sledovaná metodami magnetické rezonance (MRI) a PET/CT, opakovaně s negativními výsledky (36). Glaudeamus et al. ve své retrospektivní studii hodnotili výsledky PET/CT vyšetření u 21 pacientů s histologicky prokázanou lokalizovanou nebo systémovou formou amyloidózy. Z 11 pacientů s lokalizovanou amyloidózou byla přítomna hyperakumulace FDG u 10 z nich, u jednoho pacienta se jednalo o slabou akumulaci FDG. U žádného z 10 pacientů se systémovou amyloidózou nebyla akumulace FDG detekována (37). V retrospektivní studii Mekinian et al. byla ovšem přítomna akumulace FDG i u pacientů se systémovou amyloidózou, konkrétně ve čtyřech případech ze šesti byla akumulace FDG popsána ve svalch, kostech, plicích a nosohltanu (38). Jednou z možných příčin tohoto závěru může být to, že Glaudeamus et al. hodnotili akumulaci FDG ve svalch a nosohltanu jako nespecifický nález. PET/CT tedy může pomoci v diferenciální diagnostice oproti jiným plicním lézím a rovněž i v odlišení systémové a ložiskové formy amyloidóz (37).

V případě našich třech pacientů se vždy jednalo o náhodnou detekci ložiskového procesu v plicích zjištěnou při vyšetření RTG hrudníku, po kterých následovalo provedení PET/CT.

Pro vyloučení nádorového procesu byly ve všech případech provedeny resekce ložisek, jejichž histologická zhodnocení vedla ke stanovení diagnóz fokálních forem amyloidóz bez nutnosti dalších terapeutických intervencí.

Podpořeno grantem IGA_LF_2021_001.

4. Pika T, Hájek R et al. Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy: Doporučení vypracovaná Českou myelomovou skupinou (CMG) a Myelomovou sekcí České hematologické společnosti ČLS JEP. *Transfuzie Hematol.* 2019; 25(Supplementum 1): 35–70.
5. Quock TP, Yan T, Chang E et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018; 2(10): 1046–1053.
6. Mahmood S, Sachchithanatham S, Bridoux F et al. Risk Of Progression Of Localised Amyloidosis To Systemic Disease In 606 Patients Over 30 Years. *Blood.* 2013; 122(21): 3143.