

Prognosztikai tényezők könnyűlánc-amyloidosisban

Jávorniczky Nóra Rebeka dr.¹ ■ Bodó Imre dr.²
Masszi Tamás dr.³ ■ Mikala Gábor dr.³

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

²Emory University School of Medicine, Atlanta, USA

³Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

Bevezetés: A könnyűlánc-amyloidosis immunglobulinok könnyűláncából származó fibrillaris anyag extracelluláris lerakódása következtében kialakuló kórkép. **Célkitűzés:** A szerzők célja a szív érintettség, a kezelés és a myeloma fennállásának függvényében a túlélési idők meghatározása. **Módszer:** Retrospektív kohorszvizsgálatban 29, 2005–2014 között intézményünkben kezelt könnyűlánc-amyloidosisos beteg dokumentációját használtuk fel. **Eredmények:** Primer könnyűlánc-amyloidosis 21 esetben diagnosztizáltuk. A betegek 27,6%-ában a könnyűlánc-amyloidosishoz myeloma is társult. Az amyloidogen könnyűlánc 13 betegben kappa, 16 esetben lambda típusú volt. A folyamat 17 beteg esetében ≥ 3 , 8 esetben 2, 4 esetben 1 szervre terjedt ki. A tünetek alapján a szív 22 esetben volt érintett. A szív érintettség fordítottan korrelált a túléléssel. Tizenöt beteg (52%) csak kemoterápiában, míg 14 (48%) autológ őssejt-transzplantációban részesült. A medián túlélés 87, illetve 11,4 hónap volt. Két betegnél történt szívtranszplantáció. Ők a beavatkozást 70, illetve 30 hónappal élték túl. A medián teljes túlélés 75,8 hónapnak adódott. **Következtetések:** Szívtranszplantációt követő autológ őssejtátültetés a betegség progresszióját feltartóztathatja. *Orv. Hetil., 2015, 156(39), 1577–1584.*

Kulcsszavak: amyloidosis, könnyűlánc, autológ őssejtátültetés, bortezomib

Prognostic factors in light chain amyloidosis

Introduction: Light chain amyloidosis is characterized by extracellular deposition of a fibrillar material derived from immunoglobulin light chain fragments. **Aim:** The aim of the authors was to assess survival depending on cardiac involvement, therapy, and presence of myeloma. **Method:** The authors studied a retrospective cohort of 29 patients with light chain amyloidosis (13 kappa, 16 lambda) treated in their institution between 2005 and 2014. **Results:** Twenty-one patients had primary amyloidosis, while 8 had coexisting multiple myeloma. One, two and three or more organs were involved in 4, 8, and 17 patients, respectively. Cardiac involvement (22 cases) inversely correlated with survival. Fifteen (52%) patients received chemotherapy only, while 14 (48%) underwent autologous stem cell transplantation with a median survival of 87 and 11.4 months, respectively. Two patients had heart transplantation and survived 70 and 30 months. Median overall survival was 75.8 months. **Conclusions:** Cardiac transplantation followed by autologous stem cell transplantation is feasible in selected patients with light chain amyloidosis and heart failure.

Keywords: amyloidosis, light chain, autologous stem cell transplantation, bortezomib

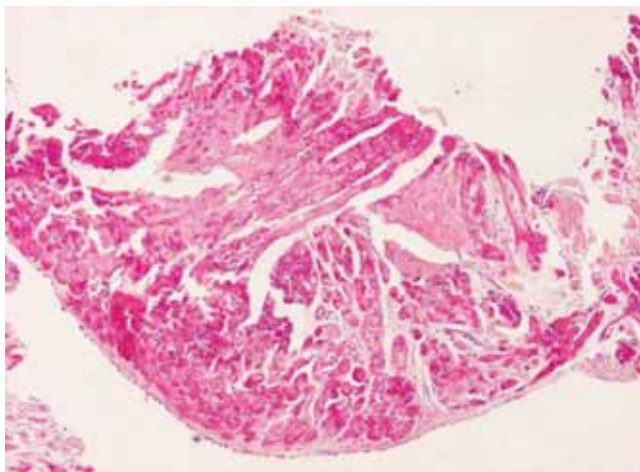
Jávorniczky, N. R., Bodó, I., Masszi, T., Mikala, G. [Prognostic factors in light chain amyloidosis]. *Orv. Hetil., 2015, 156(39), 1577–1584.*

(Beérkezett: 2015. június 26.; elfogadva: 2015. július 30.)

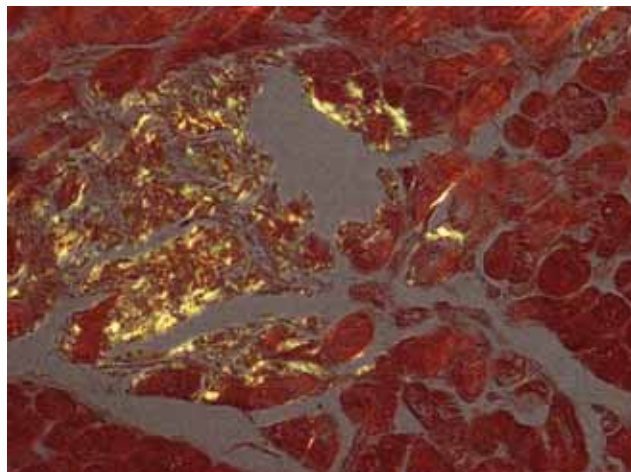
Rövidítések

AL-amyloidosis = könnyűlánc-amyloidosis; ASCT = autológ őssejt-transzplantáció; GI = gastrointestinum; iFISH = interfázisos fluoreszcens in situ hibridizáció; KL = könnyűlánc;

Mdex = melphalan-dexametazon; MM = myeloma multiplex; NYHA = New York Heart Association; Sctx = szívtranszplantáció; Thal/dex = thalidomid-dexametazon; TRM = transzplantációhoz társuló halálozás



1. ábra | Amyloiddepozitumok szívizomszövetben. Hematoxin-eozin festés (40-szeres nagyítás). Prof. Dr. Bély Miklós (Budai Irgalmasrendi Kórház) anyagából



2. ábra | Amyloiddepozitumok szívizomszövetben, kongóvörös festés, polarizációs mikroszkóp (200-szoros nagyítás). Prof. Dr. Bély Miklós (Budai Irgalmasrendi Kórház) anyagából

A könnyűlánc- (AL-) amyloidosis immunglobulinok könnyűlánc- (KL-) fragmentumai által alkotott, fibrilláris szerkezetű anyag extracelluláris lerakódását jelenti. A kórkép plazmasejt-dyscrasia talaján alakul ki, lehet önálló entitás, de társulhat myeloma multiplexhez (MM) és ritka esetekben Waldenström-macroglobulinaemiához vagy non-Hodgkin-lymphomához is [1, 2]. Különböző szervekben lerakódva az amyloid funkciókárosodást hoz létre, amelynek következménye progresszív szervelégtelenség. Jellemzően vese-, szív- és májérintettséggel találkozunk [2, 3].

A szövetmintát hematoxin-eozinnal festve az amyloiddepozitum rózsaszín, amorf, viaszos hatású képet ad (1. ábra), míg kongóvörös festést követően polarizációs mikroszkóppal vizsgálva almazöld kettős törést mutat [4] (2. ábra). A monoklonális plazmasejt-populáció jelenléte megállapítható szérumszint, illetve vizelelektroforézissel, immundefixációval és a szérumszabad KL mennyiségi meghatározásával [5, 6]. A végső diagnózishoz nélkülözhetetlen a monoklonális protein jelenlétének igazolása az amyloiddepozitumból is [7, 8]. Az interfázisos fluoreszcens in situ hibridizáció (iFISH) vizsgálat elvégzése előnyös AL-amyloidosis kezelésének megkezdése előtt, mert a betegség hátterében álló különböző genetikai variánsok eltérően reagálnak adott kezelésekre. Így a mutáció meghatározásával kiválasztható a beteg számára leghatékonyabb terápia [9].

A klinikai tüneteket és a betegség prognózisát a hátterben álló genetikai elváltozás, a szervei manifesztáció, a depozitumok mennyisége, MM fennállása, valamint a kezelésre adott válasz határozza meg [2].

A betegség kimenetelének és a betegek túlélési idejének felmérésére különböző prognosztikai rendszerek születtek, ám ezek nem egységesek, így klinikai alkalmazásuk egyelőre elmarad. Számos külföldi centrum foglalkozik a kezelés és a kórlefolys összefüggéseinek kutatásával, illetve a myeloma és a szívérintettség túlélésre

gyakorolt hatásával, ám hazai betegek körében ezen prognosztikai paraméterek ez idáig nem kerültek feldolgozásra.

Módszer

Az Egyesített Szent István és Szent László Kórház Hematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztályán 2005 és 2014 között amyloidosis miatt kezelt betegek retrospektíve összegyűjtött adatainak felhasználásával kohorszvizsgálatot végeztünk. A betegeket a számítógépes adatbázisban az „amyloidosis” (BNO-kód: E8590) diagnózissal történt regisztráció révén azonosítottuk. A folytonos változókat az átlag és a medián megadásával, míg a nominális változókat arányokban rögzítettük. A túlélést Kaplan–Meier-módszerrel becsültük meg, miután meghatároztuk minden beteg esetén a diagnózis időpontjától halálukig vagy a követésük utolsó dátumáig eltelt időt. Alcsoportok kialakítása segítségével arra kerestünk választ, hogy mely klinikai paraméterek állhatnak összefüggésben a prognózissal. Három paramétert vizsgáltunk: egyrészt a túlélést a szívérintettség meglétének függvényében (I.), továbbá, hogy MM együttes fennállása befolyásolja-e a kimenetelt (II.). Emellett a kezelés függvényében is meghatároztuk a túlélést (III.). A szívérintettség szerinti kimenetel meghatározásához a betegeket három csoportba osztottuk aszerint, hogy milyen mértékű kardiális elváltozás állt fenn. Az első csoportba azokat a betegeket soroltuk, akiknek nem volt kardiális érintettsége, a második csoportba az enyhe elváltozást (van eltérés, de nem teljesíti a harmadik csoport kritériumait) mutató betegek kerültek, míg a harmadik csoportot a súlyos szívkárosodott betegek alkották. A harmadik csoport kritériumai: NYHA III./IV. stádiumú szívelégtelenség/interventricularis septum vastagsága nagyobb vagy egyenlő, mint 17 mm (IVS \geq 7 mm)/ejekciós frakció

kevesebb, mint 55% (EF≤55%). A súlyos szívelégtelen betegek közül ketten szívátültetésen estek át, így őket ebből az értékelésből kihagytuk.

Eredmények

A tanulmányba 29, AL-amyloidosisban szenvedő beteget válogattunk be. Az átlag, illetve a medián követési idő 2,6 és 1,9 év volt, a betegek közül 20 volt férfi (68,9%). A diagnózis idején az átlagéletkor 59,7, medián 61 (36–83) év volt. MM-hez társuló AL-amyloidosis 8 (27,6%) esetben diagnosztizáltunk. A fennmaradó 21 beteg primer AL-amyloidosisban szenvedett. Myelomás betegek esetében a nehézlánc megoszlása: IgG-3, IgA-2 volt, míg 3 betegben KL-myeloma állt fenn. A KL 13 (44,8%) esetben kappa, 16 (55,2%) esetben pedig lambda da volt.

A 29, szisztémás AL-amyloidosisban szenvedő beteg biopsziás eredményének áttekintő összefoglalása a következő: csontvelő-biopsziát 18, vesebiopsziát 14, gastrointestinalis traktusból biopsziát 10, szív-, bőr-, májbiopsziát 2-2, ezenkívül a pajzsmirigyből, zsírszövetből, illetve májkapuban lévő konglomerátumból céltartan mintát 1-1 esetben vettünk. Ebből pozitív eredményt a vesében 14 (100%), a csontvelőben 11 (61%), a GI-ben 9 (90%) esetben találtunk. A gyomor-bél rendszer mintavételi helyei részletezve az alábbiak voltak: gyomor és duodenum 6, rectumnyálkahártya 4, bucca 2, illetve colon 1. A többi felsorolt szerv esetében minden szövettani eredmény igazolta az amyloiddepozitumok jelenlétét, ám ezen esetekben a beavatkozások alacsony száma miatt

következtetés nem vonható le. További 2 betegünk esetében a diagnózist bizonyító biopsziáról dokumentációt nem találtunk, ám a boncolási jegyzőkönyvek post mortem igazolták a szisztémás érintettséget.

Szervérintettség megoszlása: A 29, szisztémás AL-amyloidosis miatt kezelt betegben a szervérintettség megoszlása és a tünetek részletes bemutatása az *1. táblázatban* található. Leggyakrabban érintett szerv a vese volt. Ezt követte a szív, majd az emésztő- és idegrendszeri manifesztáció. Összességében 17 (58,6%) beteg esetében 3 vagy több, 8 (27,6%) esetben 2, 4 (13,8%) esetben 1 szerv volt érintett.

Kimenetel: Az átlagos teljes túlélés 57,8 hónap, míg ennek medián értéke 75,8 hónap volt. A vizsgálat lezárásáig a követett 29, szisztémás AL-amyloidosisos betegből 19 (65,5%) volt életben. Az elhunyt 10 betegből 4 myelomában is szenvedett.

A szívérintettség hatása a túlélésre

A szívérintettség szerinti kimenetel meghatározásához a betegeket három csoportba osztottuk aszerint, hogy milyen mértékű kardiális elváltozás állt fenn. A két szívtranszplantált betegünket ebben az esetben kihagytuk. Az átlagtúlélés azon betegcsoportban, ahol a szív nem volt érintett, 67 hónap (medián = nem teljesült), enyhe szívbetegséget okozó érintettség esetén 48,4 hónap (medián = 53,1 hónap), míg súlyos szívelégtelenséget okozó érintettség esetén 42,5 hónap (medián = nem teljesült) volt (*3. ábra*).

1. táblázat | Szervérintettség és tünetek részletes bemutatása saját beteganyagunkban

| Szerv/szervrendszer | Tünetek, vizsgálati eredmények | N (%) | Megjegyzés |
|--|---|------------|--|
| Vese | Proteinuria (nephrosis), veselégtelenség, oedema | 24 (82,8%) | |
| Szív | Orthopnoe, dyspnoe, gyengeség EKG-n alacsony feszültség, bradycardia, csökkent ejekciós frakció, kamrafal-vastagodás | 22 (75,9%) | NYHA III./IV. stádium 4 esetben |
| Gastrointestinalis rendszer | Hasmenés, hányás, dysphagia, hasi görcsök | 10 (34,5%) | Jellemző a krónikus hasmenés |
| Idegrendszer | Paraesthesia, szédülés, axonalis polyneuropathia Neuropathiás hólyag szindróma Carpalis alagút szindróma | 7 (24,1%) | Carpalis alagút szindróma 3 esetben |
| Máj | Hepatomegalia, emelkedett transzaminázszintek, májelégtelenség | 6 (20,7%) | |
| Véralvadás/vérképzés/ immunrendszer | Hypogammaglobulinaemia, cytopenia, petechia | 6 (20,7%) | Szerzett X-es faktor hiányát nem észleltük |
| Musculoskeletalis rendszer | Macroglossia, myopathia, izomgyengeség | 5 (17,2%) | Macroglossia 3 esetben |
| Pulmonalis | Tüdőfibrosis, pleurális folyadék, nem kardiogén nehézlégzés | 4 (13,8%) | |
| Egyéb | Májkapuban konglomerátum | 1 (3,4%) | |
| | Endokrin zavar | 2 (6,9%) | Hypothyreosis, struma |

NYHA = New York Heart Association szerinti funkcionális stádiumbeosztás szívelégtelenségben.

Myeloma multiplex egyidejű fennállásának hatása a túlélésre

MM és AL-amyloidosis együttes fennállása esetén azok általában egyszerre kerülnek felfedezésre. Ritkán azonban előfordul, hogy több mint 6 hónap telik el a myeloma és az amyloidosis diagnózisának ideje között. Megközelítőleg a betegek 10%-ának van AL-amyloidosisa mellett párhuzamosan myeloma multiplexe [10].

A két kórkép együttes fennállása rontotta a túlélési kilátásokat: myeloma mellett 49,7, a nélkül 63,6 hónap átlagos túlélést határoztunk meg. A medián túlélés myelomásokban 53,1, míg a nem myelomás csoportban 87 hónap volt (4. ábra).

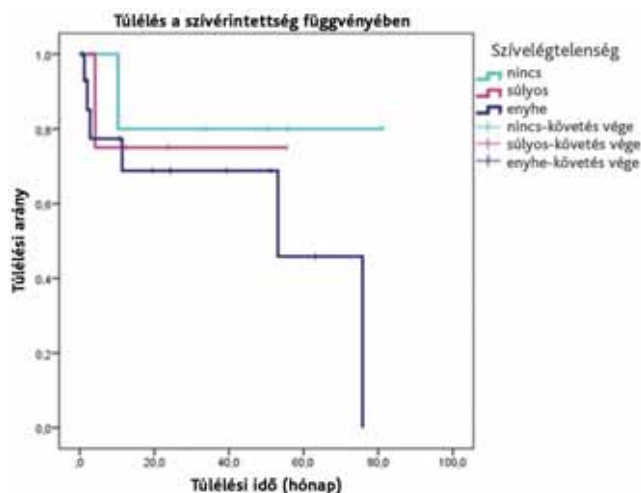
Választott kezelés prognosztikai jelentősége

AL-amyloidosisos betegek közül kizárólag kemoterápiában 15 (52%), míg autológ őssejt-transzplantációban (ASCT) 14 (48%) beteg részesült. Az ASCT-n átesett betegek átlagtúlélése 74 (medián = 87 hónap), míg a csak kemoterápiában részesülteké mindössze 12,7 hónap (medián = 11,4 hónap) volt (5. ábra). A betegeinknél alkalmazott kemoterápiás kombinációk a következők: melphalan-prednizon-bortezomib, thalidomid/dexametazon, bortezomib/dexametazon és melphalan-melphalan-prednizon-bortezomib.

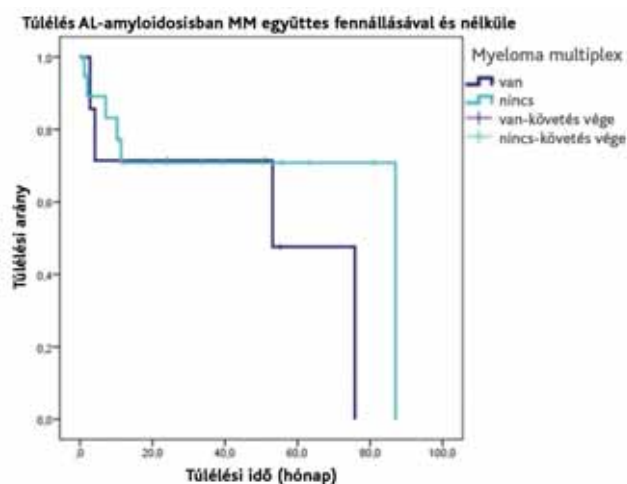
Szívtranszplantáció AL-amyloidosisban – esetismertetések

Két AL-amyloidosisos betegünk esetében végeztek szívátültetést NYHA IV. stádiumú szívelégtelenség miatt. Egyik betegünkénél a MM-hez társuló AL- (kappa-) amyloidosis diagnózisát követő 21. hónapban restriktív cardiomyopathia miatt szívtranszplantációra (Sztx), majd 9 hónappal később MM miatt ASCT-re került sor. A beteg ezt megelőzően 12 ciklus Thal/dex terápiában részesült. A diagnózist követő 85. hónapban pulmonalis embolia lépett fel, ezért antikoaguláns terápiát indítottak. Fél évvel később krónikus subduralis haematoma akut bevérzése következtében a beteg idegsebészeti műtéten esett át, ám a beavatkozás ellenére az agyödéma progrediált és a beteg elhunyt.

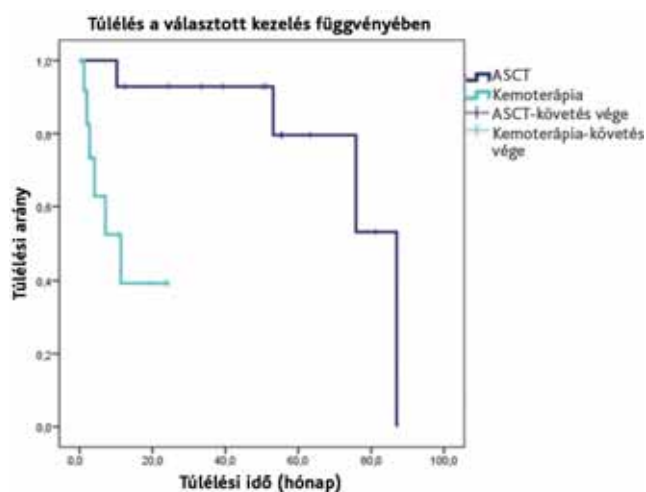
A másik betegünkénél szintén restriktív cardiomyopathia miatt végeztek szívátültetést, ám a műtét idején az amyloidosisra még nem derült fény. Tizenöt hónappal a szívtranszplantációt követően jelentkező szisztémás tünetek kapcsán (krónikus hasmenés, petechiák, hepatomegalia, macroglossia, carpalis alagút szindróma) gasztro- és kolonoszkópiát végeztek, amely során a nyert szövettani minták vizsgálata a GI teljes hosszában igazolta az AL- (lambda-) amyloidosist. Emellett az eltávolított szívből vett szövettani minta retrospektív feldolgozása is alátámasztotta a diagnózist. Egy évvel később a betegnél MM alakult ki, emiatt Thal/dex terápiában részesült.



3. ábra | Kaplan–Meier túlélési görbe a szívelégtelenség függvényében (p = 0,46)



4. ábra | Kaplan–Meier túlélési görbe myeloma multiplex egyidejű fennállásának függvényében (p = 0,35)



5. ábra | Kaplan–Meier túlélési görbe a választott kezelés függvényében
ASCT = autológ őssejt-transzplantáció
(p = 0,004)

A diagnózist követő 16., illetve a szívtranszplantációt követő 30. hónapban a beteg balszívfél-elégtelenség tünete mellett elhunyt.

Megbeszélés

Saját betegeink eredményeinek összehasonlítása külföldi tanulmányokkal

Az alacsony rizikóval járó zsírszövet-aspirációval szemben előnyben részesítettük a differenciáldiagnosztikai szempontból is meghatározó csontvelő-mintavételt, amely a plazmasejtklón expanziójának mértékéről és az esetleges MM fennállásáról is információt nyújt. Ezzel ellentétben irodalmi források első mintavételi helynek inkább a szubkután zsírszövetet ajánlják [11, 12]. Ezt követte az invazívabb vesebiopszia. Az általunk harmadik leggyakrabban vizsgált terület a GI volt. Biopsziája könnyen elvégezhető endoszkópos beavatkozások során, illetve a könnyen megközelíthető bucca és rectum területén.

A mintavétel helyének megválasztása során figyelembe vettük a rizikótényezőket, a kivitelezhetőséget, illetve annak valószínűségét, hogy az adott szervben amyloidlerakódás van. AL-amyloidosisban leggyakrabban az abdominalis zsírszövet vagy a csontvelő biopsziájára kerül sor, negatív lelet esetén az érintett szervből szükséges elvégezni a mintavételt [10]. Kiszámú szervérintettség esetén nem ajánlott hasfali szubkután zsírszövet-aspirációt végezni, mert kicsi a pozitív eredmény valószínűsége [13]. Ezt egy 450 beteg bevonásával végzett vizsgálat során bizonyították, amelynek eredménye alapján, kizárólagos perifériás idegérintettség mellett a zsírszövetben amyloidlerakódás egyetlen esetben sem volt igazolható [14]. Egy másik tanulmány szerint a szubkután hasi zsírszövet-aspiráció specificitása és pozitív prediktív értéke szisztémás amyloidosisban 100%, ám szenzitivitása (58%) elmarad a kívánt szinttől [15]. Egy további közlemény arról számol be, hogy a zsírszövet-aspiráció szenzitivitása 93%-ra növelhető, amennyiben legalább három kenet alapos vizsgálatát végezzük el [16].

Saját beteganyagunkban a vese és a szív volt a két leggyakrabban érintett szerv. Ezen betegcsoportban az érintett szervek megoszlása hasonló az irodalmi adatokhoz [17, 18]. Kutatások szerint az adott amyloidogen fehérje tropizmusát különböző tulajdonságok határozzák meg. Ilyen lehet egyrészt a KL variábilis régiójának csírvonalgénje, illetve a kóros plazmasejtek mennyisége is [19].

A túlélés elemzése során kapott eredményeink egy része nem szignifikáns, ami magyarázható a kis elemszámmal, a gyakori cezúrával és a csoportok eltérő betegszámával is. Mindezek ellenére úgy véljük, hogy eredményeink jól tükrözik a nemzetközi irodalom által is megállapított összefüggéseket, miszerint a szív érintettsé-

ge, a myeloma és amyloidosis együttes fennállása, illetve az ASCT elmaradása mind rontanak a betegek túlélésén.

Aktuális kezelési lehetőségek, szemléletek

Általánosságban elmondható, hogy az AL-amyloidosis kezelésének két fő pillére a kemoterápia és/vagy az ASCT, amely a kóros monoklonális plazmasejt-populáció eradikálására irányul. A terápia típusának és intenzitásának megválasztása a szervérintettség mértékétől függ, illetve attól, hogy a beteg alkalmas-e összejuttatásra. Az alkalmasság eldöntésében a 2. táblázatban szemléltetett kritériumrendszer segít. Emellett kimutatták, hogy a >25%-os X-es faktor deficienciája 50%-kal növeli az ASCT-vel összefüggő halálozást [20]. ASCT választandó alacsony kockázatú betegek esetén, megteremtve a hosszú távú túlélés lehetőségét. Amennyiben rizikóadaptált melphalannal és bortezomibbal (vagy thalidomiddal) végzik a konszolidációt, 50%-ra nő a komplett remisszió aránya, 8 éves medián túlélés mellett [21, 22]. Egy prospektív vizsgálat során bortezomibbal kiegészített indukciót és konszolidációt követően ASCT-t végeztek. A betegek 100%-ában tapasztaltak hematológiai választ, ebből 63%-ban komplett remissziót, 10%-os TRM mellett [23].

Azok a betegek, akik nem egyeznek bele az ASCT-be, összejuttatott kezelést kaphatnak (például: cyclophosphamid, bortezomib, dexametazon) indukciós terápiaként [24]. Annak eldöntése, hogy Mdex-kezelés bortezomibbal való kiegészítése jobb túlélést eredményez-e, jelenleg is kutatás tárgya. Egy 2015-ben megjelent tanulmány szerint a rizikóadaptált, csökkentett dózisú bortezomib/dexametazon kezelés alkalmazása 81%-ra növeli az 1 éves túlélést, szemben a teljes dózis mellett tapasztalt 56%-kal [25]. Egy másik tanulmányban 73, nem válogatott beteg első vonalbeli bortezomibalapú indukcióban részesült. A megfigyelés célja az indukciós kezelés alkilálószerekkel való kiegészítéséből származó előny bemutatása volt. A vizsgálat során e szerek alkalmazása túlélési előnyt je-

2. táblázat | The Mayo Clinic Group által meghatározott alkalmassági kritériumok autológ őssejt-transzplantációban (2013)

| ASCT alkalmassági kritériumok | |
|---|---------------|
| Biológiai kor | <70 |
| Troponin-T | <0,06 ng/mL |
| NT-proBNP | <5000 ng/L |
| Kreatininclearance | ≥30 mL/min |
| Eastern Cooperative Oncology Group státus | ≤2 |
| New York Heart Association státus | I/II |
| Érintett szervek száma | <3 |
| Pleurális folyadék | Nincs |
| Oxigénterápia | Nem szükséges |

lentett azon betegek számára, akik az indukciós kezelés első 6 hónapját túlélték [26].

Nagy kockázatú betegek esetében csökkentett dózisu dexametazon (10–20 mg) és bortezumib (0,7–1,0 mg/m²) kombinációt ajánlanak fokozatos, heti dózisemelés mellett [17].

Egy klinikai vizsgálat szerint több beteg kerül komplett remisszióba, és javul az érintettek túlélése is, amennyiben nagy dózisu melphalankondicionálást követő ASCT-ben részesülnek, szemben azzal, ha a standard kemoterápiás kezelést választják [27]. Egy másik randomizált vizsgálat során a nagy dózisu melphalankezelést követően ASCT-n átesett betegek túlélését hasonlították össze a standard Mdex-kemoterápiában részesülő betegek túlélésével. A magas kockázatú betegek között a teljes túlélés hasonló volt, míg az alacsony kockázatú betegek esetén nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (58% nagy dózisu melphalan-, illetve 80% az Mdex-ágban; $p = 0,13$). E vizsgálat szerint a nagy dózisu melphalanterápiát követő ASCT nem biztosít túlélési előnyt [28]. Fontos azonban megjegyezni, hogy a bevalogatott betegek kardiális státusa kedvezőtlen volt, illetve az adott időszakban a kardiális biomarkereket még nem alkalmazták kockázatbecslésre.

Ezzel ellentétes eredmények születtek egy másik tanulmány során. Ezen esetben 312, AL-amyloidosisos beteg nagy dózisu melphalanterápiát követően ASCT-ben részesült. Egy évvel az ASCT-t követően a betegek 40%-a komplett hematológiai remissziót ért el és a medián túlélés 4,6 év volt. E tanulmány jól mutatja, hogy megfelelően válogatott betegek esetén a fenti terápiával a betegek jelentős részénél komplett hematológiai remisszió érhető el és javul a medián túlélés is [29]. Egy másik vizsgálat során 30 (37% III. stádiumú) szívamyloidosisban szenvedő beteg részesült nagy dózisu melphalankezelést követő ASCT-ben. Itt a 3 éves teljes túlélés 83%-nak adódott, 10%-os transzplantációhoz társuló halálozás (TRM) mellett. Ez arra utal, hogy szívérintettség esetén is eredményes lehet a fenti terápia [30]. Vizsgálták továbbá, hogy gastrointestinalis, perifériás ideg-, máj- és tüdőérintettség formájában megjelenő AL-amyloidosis kezelésében is ugyanolyan hatékony-e a nagy dózisu kemoterápiát követő ASCT, mint a gyakran vizsgált szív- és veseamyloidosisban. Alacsony, 7,5%-os, 1 éves TRM mellett a betegek 80%-ánál alakult ki hematológiai, míg 57%-ánál szervi válasz. A teljes túlélés 73 hónapnak adódott. Ezen eredmények alapján a fenti terápia egyéb szervi manifesztációk esetén is kedvező lehet [31].

A csak kemoterápiával, illetve kemoterápiával és ASCT-vel kezelt csoport túlélése saját betegeink körében is szignifikánsan különbözött (medián = 11,4, illetve 87 hónap). Meg kell azonban jegyeznünk, hogy miután vizsgálatunk nem randomizált prospektív szerkezetű volt, a kemoterápiában részesült betegek életkora és a diagnózis idején fennálló rosszabb általános állapota közrejátszhatott a terápia megválasztásában (úgynevezett kiválasztási hiba).

A főként amyloidosisos betegek összejtültetésével foglalkozó tanulmányok is rámutatnak a szívérintettség korai halálozásban betöltött szerepére [32]. A szívérintettség rapidan progrediáló szívelégtelenségbe torkollik vagy kamrai aritmiát okoz. Az egy éven belül elhunytak 75%-ánál szívérintettség a halál oka [33].

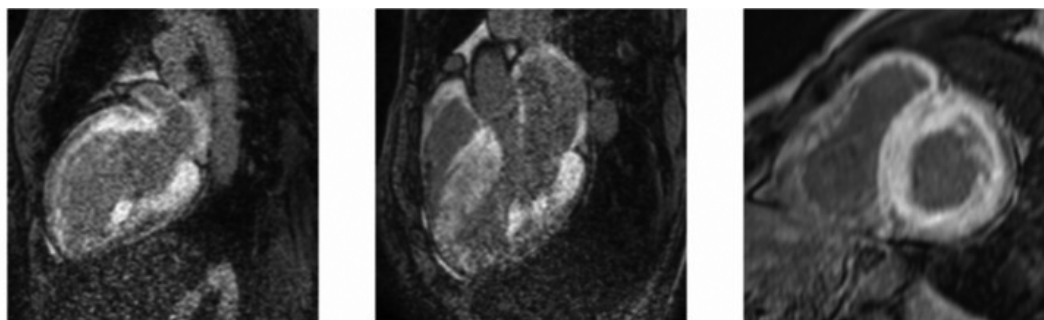
Azon betegünk esete, akinél az amyloidosis diagnóza hiányában végezték a szívtranszplantációt, arra hívja fel a figyelmet, hogy a szívizom-biopszia Sztx-et megelőző elvégzése és az eltávolított szív szövettani elemzése nélkülözhetetlen, hiszen hiányukban elmaradnak a megfelelő terápiás lépések, és a háttérben álló plazmasejtes dyscrasia progrediál. A betegség későbbi fázisában már megállíthatatlan. Nemzetközi tanulmányok alapján a szívtátus Sztx-szel való rendezését követően végzett ASCT a szívelégtelenség teljes gyógyulását hozza, és a plazmasejtes dyscrasia hematológiai remissziója jelentősen javít a túlélésen. Az amyloidosis miatt végzett Sztxek kimenetelét összehasonlítva a Nemzetközi Szív- és Tüdőtranszplantációs Társaság (ISHLT) adatbázisában összegyűjtött 17 389, nem amyloidosis miatt szívtranszplantált beteg túlélési mutatójával, az Sztx-et 7 évvel követő medián túlélés hasonlóan 60%-os [34].

Egy további tanulmány 1984 és 2009 között szolid szervátültetésben részesült összes AL-amyloidosisos beteg eredményét és túlélési mutatóját foglalja össze. Vese-, szív- és májtranszplantációt 22, 14 és 9 esetben végeztek. Az ötéves túlélés ezen transzplantációk esetén 67%, 45% és 22% volt. Azon nyolc szívtranszplantált betegnél, akik ASCT-ben is részesültek, 9,7 éves medián túlélés volt megfigyelhető, szemben az ASCT-ben nem részesült szívrecipiensekkel, akiknél ez az érték 3,4 évnél adódott. Szolid szervátültetés ritka AL-amyloidosisban, de ezen tanulmány demonstrálja, hogy elvégzése megvalósítható és eredményes lehet a beteg túlélése szempontjából [35].

Vizsgálatunk lezárásáig a 29, szisztémás AL-amyloidosisos betegből 19 (65,5%) volt életben. Az elhunyt 10 betegből 8 myelomás is volt. A halálokok között a myeloma vagy az amyloidosis progressziója miatt bekövetkező sepszis, sokszervi elégtelenség, gastrointestinalis vérzés, hirtelen szívhalál, balszívfél-elégtelenség és egy esetben subduralis haematoma szerepel.

Következtetések

A szívérintettség progressziójának megállítása a KL-szintek normalizálásával, a szívelégtelenség gyógyszeres, illetve sebészi kezelésével megkísérelhető. Ahogy a betegeink túlélési görbéje is mutatja, amyloidosis okozta szívelégtelenség esetén a kilátások romlanak. Érdemes a betegeket mágneses rezonanciás vizsgálattal, echokardiográfiával követni és gyógyszeres kezelési lehetőségeket alkalmazni (6. ábra). Amennyiben a szív állapota tovább romlik, szívtranszplantáció és az ezt követő ASCT a választandó terápia, amennyiben a beteg állapota ezt a stratégiát lehetővé teszi.



6. ábra | Hossztengelyi és rövid tengelyi korai fázisban készült kontrasztanyag-halmozásos szív-MR-felvételek: bazális túlsúlyú, diffúz intramyocardialis halmozás (subendo-subepicardialis gradiens). Dr. Vágó Hajnalka (Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika) anyagából

Ahogy a fentebb említett vizsgálatok is mutatják, az arra alkalmas betegek esetében mindig az ASCT a választandó terápia, hiszen javítja a várható túlélést, ugyanez vonatkozik myeloma multiplex és amyloidosis együttes fennállása esetére is.

Az amyloidosisos betegek ellátása és megfelelő kezelése továbbra is nehézségeket jelent a kezelőorvosok számára. Ennek számos oka van: Egyrészt a későn megállapított diagnózis, amelynek okai között általában a gyanú hiánya és a kezdetben kevés klinikai tünet szerepel. Tovább nehezítik az ellátást a limitált terápiás lehetőségek. Az elmúlt 10 évben azonban több új kezelési lehetőség vált elérhetővé. Ilyen például a nagy dózisú melphalan és ASCT. Amennyiben a beteg kora, társbetegségei és általános állapota alapján várományosa ASCT-nek, általában ez az első választás. Ha viszont a beteg nem alkalmas transzplantációra, Mdx a gyakran választott terápia, illetve újabban a proteaszómagátló bortezomib és az immunmodulátor thalidomid, lenalidomid önmagában vagy kombinációban való használata is felmerül.

Tekintve, hogy az AL-amyloidosis túlélése napjainkban is rendkívül kedvezőtlen, fontos a korai diagnózis és a leghatékonyabb terápia megválasztása. Azonnali beavatkozás szükséges azon myelomás betegek esetében, akiknél amyloidosis tünetei jelentkeznek. A kezelés mielőbbi indítása esélyt ad a plazmasejtklón szupprimálására és a romló szervfunkciók megállítására, adott esetben javítására is. Emellett fontos a myelomához társuló amyloidosis felfedezése már csak azért is, mert e betegek transzplantációs halálózása magasabb, mint a nem amyloidosisos myelomás betegeké, ezért fokozott figyelmet igényelnek.

A szívérintettség gyors felismerése rendkívüli jelentőségű, hiszen az fordítottan korrelál a túléléssel. A rossz szervfunkciójú betegekben nem mindig végezhető összejtültetés, ilyenkor Mdx- vagy bortezomibalapú kezelés a választandó. Amennyiben a beteg szívtranszplantációra alkalmas, az ezt követő ASCT a betegség progresszióját feltartóztathatja. A szívtranszplantációnak mindig meg kell előznie az ASCT-t, általában 4–8 hónappal.

Anyagi támogatás: A cikk létrejöttét a Szent László Őssejt Alapítvány támogatta.

Szerzői munkamegosztás: J. N. R.: A beteganyag gyűjtése, statisztikai számítások, kézirat megfogalmazása, szerkesztése, a képi anyagok összegyűjtése, a hipotézisek és a konklúzió kidolgozása. B. I.: A betegek vizsgálata, kezelése, a betegek vizsgálati eredményeinek, adatainak elérhetővé tévése, lektorálás. M. T.: Lektorálás. M. G.: A betegek vizsgálata, kezelése, követése. A kézirat végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekelségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk Dr. Sinkó Jánosnak, hogy nélkülözhetetlen szakmai tanácsaival és önzetlen segítségnyújtásával hozzájárult tudományos munkánk fejlődéséhez. Tatai Gábornak szeretnénk megköszönni a statisztikai programok használatában nyújtott segítségét. Mindezek mellett külön köszönjük Dr. Bély Miklósnak a szövettani ábrák és Dr. Vágó Hajnalkának a képalkotó eljárásokból származó ábranyag rendelkezésünkre bocsátását.

Irodalom

- [1] Gertz, M. A., Kyle, R. A., Noel, P.: Primary systemic amyloidosis: a rare complication of immunoglobulin M monoclonal gammopathies and Waldenström's macroglobulinemia. *J. Clin. Oncol.*, 1993, 11(5), 914–920.
- [2] Gillmore, J. D., Wechalekar, A., Bird, J., et al.: Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br. J. Haematol.*, 2015, 168(2), 207–218.
- [3] Kyle, R. A., Gertz, M. A.: Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin. Hematol.*, 1995, 32(1), 45–59.
- [4] Kyle, R. A.: Amyloidosis: a convoluted story. *Br. J. Haematol.*, 2001, 114(3), 529–538.
- [5] Gorevic, P. D.: Overview of amyloidosis. In: Schur, P. H. (ed.): *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA, 2012.
- [6] Gertz, M. A.: Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am. J. Hematol.*, 2014, 89(12), 1132–1140.
- [7] Lachmann, H. J., Booth, D. R., Booth, S. E., et al.: Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346(23), 1786–1791.

- [8] Comenzo, R. L., Zhou, P., Fleisher, M., et al.: Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light-chain) amyloidosis: patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins. *Blood*, 2006, 107(9), 3489–3491.
- [9] Bochtler, T., Hegenbart, U., Kunz, C., et al.: Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(12), 1371–1378.
- [10] Rajkumar, S. V.: Clinical presentation, laboratory manifestations, and diagnosis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis (primary amyloidosis). In: Glasscock, R. J. (ed.): UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on May 4, 2015; last updated: July 1, 2015.)
- [11] Van Gameren, I. I., Hazenberg, B. P., Bijzet, J., et al.: Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54(6), 2015–2021.
- [12] Gertz, M. A., Li, C. Y.: Utility of subcutaneous fat aspiration for the diagnosis of systemic amyloidosis (immunoglobulin light chain). *Arch. Intern. Med.*, 1988, 148(4), 929–933.
- [13] Crookston, K., Gober-Wilcox, J.: Amyloidosis. 2013. www.pathologyoutlines.com/topic/coagulationamyloidosis.html
- [14] Andrews, T. R., Colon-Otero, G., Calamia, K. T., et al.: Utility of subcutaneous fat aspiration for diagnosing amyloidosis in patients with isolated peripheral neuropathy. *Mayo Clin. Proc.*, 2002, 77(12), 1287–1290.
- [15] Guy, C. D., Jones, C. K.: Abdominal fat pad aspiration biopsy for tissue confirmation of systemic amyloidosis: specificity, positive predictive value, and diagnostic pitfalls. *Diagn. Cytopathol.*, 2001, 24(3), 181–185.
- [16] Van Gameren, I. I., Hazenberg, B. P., Bijzet, J., et al.: Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54(6), 2015–2021.
- [17] Merlini, G., Wechalekar, A. D., Palladini, G.: Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood*, 2013, 121(26), 5124–5130.
- [18] Dinner, S., Witteles, W., Afghabi, A., et al.: Lenalidomide, melphalan and dexamethasone in a population of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis with high rates of advanced cardiac involvement. *Haematologica*, 2013, 98(10), 1593–1599.
- [19] Comenzo, R. L., Zhang, Y., Martinez, C., et al.: The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of IgV_L germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood*, 2001, 98(3), 714–720.
- [20] Choufani, E. B., Santhorawala, V., Ernst, T. et al.: Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood*, 2001, 97(6), 1885–1887.
- [21] Landau, H., Hassoun, H., Rosenzweig, M. A., et al.: Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis. *Leukemia*, 2013, 27(4), 823–828.
- [22] Comenzo, R. L., Fein, D. E., Hassoun, H., et al.: Long-term outcomes of patients with systemic light chain amyloidosis (AL) treated at diagnosis with risk-adapted stem cell transplant and consolidation with novel agents. *Blood*, 2012, 120(21), Abstract 3150.
- [23] Santhorawala, V., Brauneis, D., Shelton, A. C., et al.: Induction therapy with bortezomib followed by bortezomib-high dose melphalan and stem cell transplantation for light chain amyloidosis: results of a prospective clinical trial. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2015, 21(8), 1445–1451.
- [24] Mikbael, J. R., Schuster, S. R., Jimenez-Zepeda, V. H., et al.: Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood*, 2012, 119(19), 4391–4394.
- [25] Kastritis, E., Roussou, M., Gavriatopoulou, M., et al.: Long-term outcomes of primary systemic light chain (AL) amyloidosis in patients treated upfront with bortezomib or lenalidomide and the importance of risk adapted strategies. *Am. J. Hematol.*, 2015, 90(4), E60–E65.
- [26] Gatt, M. E., Hardan, I., Chubar, E., et al.: Outcomes of light chain amyloidosis patients treated with first line bortezomib: a collaborative retrospective multicenter assessment. *Eur. J. Haematol.*, 2015 Mar 31. doi: 10.1111/ejh.12558. [Epub ahead of print]
- [27] Rajkumar, S. V.: Prognosis and treatment of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis and light and heavy chain deposition diseases. In: Glasscock, R. J. (ed.): UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on June 3, 2015; last updated: Aug 6, 2015.)
- [28] Jaccard, A., Moreau, P., Leblond, V., et al.: High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357(11), 1083–1093.
- [29] Van Gameren, I. I., van Rijswijk, M. H., Bijzet, J., et al.: Histological regression of amyloid in AL amyloidosis is exclusively seen after normalization of serum free light chain. *Haematologica*, 2009, 94(8), 1094–1100.
- [30] Kongtim, P., Qazilbash, M. H., Shah, J. J.: High-dose therapy with auto-SCT is feasible in high-risk cardiac amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.*, 2015, 50(5), 668–672.
- [31] Afrough, A., Saliba, R. M., Hamdi, A.: Outcome of patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis with lung, liver, gastrointestinal, neurologic and soft tissue involvement after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2015, 21(8), 1413–1417.
- [32] Gertz, M., Lacy, M., Dispenzieri, A., et al.: Troponin T level as an exclusion criterion for stem cell transplantation in light-chain amyloidosis. *Leuk. Lymphoma*, 2008, 49(1), 36–41.
- [33] Merlini, G., Seldin, D. C., Gertz, M. A.: Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29(14), 1924–1933.
- [34] Dey, B. R., Chung, S. S., Spitzer, T. R., et al.: Cardiac transplantation followed by dose-intensive melphalan and autologous stem-cell transplantation for light chain amyloidosis and heart failure. *Transplantation*, 2010, 90(8), 905–911.
- [35] Sattianayagam, P. T., Gibbs, S. D., Pinney, J. H., et al.: Solid organ transplantation in AL amyloidosis. *Am. J. Transplant.*, 2010, 10(9), 2124–2131.

(Jávorniczky Nóra Rebeka dr.,
e-mail: javorebeka@gmail.com)