

AL-amyloidosis

Gadó Klára dr. ■ Domján Gyula dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az AL-amyloidosis egy olyan szisztémás betegség, ahol kóros sejtek (malignus plazmasejtek) patogén fehérjét termelnek, amelyek lerakódnak a szervezetben. Az amyloidogen fehérjét monoklonális immunglobulin-molekula könnyű lánc alkotja, amely vízben oldhatatlanná válik, az extracelluláris térben kicsapódva a szövetekben lerakódik, szervkárosodás kialakulását eredményezve. A malignus plazmasejtbetegségek közé tartozik, illetve más, monoklonális B-sejtes betegséghez társulhat. A diagnózis – mint minden amyloidosistípusnál – a szövettani eredményre támaszkodik, de sokszor az amyloidogen fehérje azonosításához speciális vizsgálatokra is szükség van. A terápia alapvetően a malignus plazmasejtklón elpusztítására irányul. Az utóbbi évtizedekben a terápiás eszköztár igen jelentősen bővült, több, új hatásmechanizmusú gyógyszer is rendelkezésre áll (thalidomid, lenalidomid, bortezomib). Az arra alkalmas betegeknek ma a standard kezelést a nagy dózisú kemoterápiát követő autológ haemopoieticus őssejtátültetés jelenti, ezt azonban egy nagyon gondos rizikófelmérsnek kell megelőznie. A transzplantációra nem alkalmas betegeket kis dózisú alkilálószerrel, dexametazonnal, a kettő kombinációjával vagy valamelyik új gyógyszerrel lehet kezelni. Igen nagy jelentősége van a korai diagnózisnak és a terápia gyors megkezdésének, mert a parenchymás szervek kialakuló funkciózavara (elsősorban a szívelégtelenség) útját állja a hatékony kezelésnek. Mivel ritka betegségről van szó, a speciális centrumok tevékenységének jelentős szerepe van a klinikai vizsgálatok végzése terén. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 563–573.

Kulcsszavak: AL-amyloidosis, szisztémás amyloidosis, myeloma multiplex, plazmasejt-dyscrasiák, könnyűlánc, autológ perifériás őssejtátültetés, bortezomib

AL amyloidosis

AL amyloidosis is a systemic disease characterised by pathogenetic proteins produced by malignant plasma cells and the deposition of them in different organs of the body. Amyloidogenic protein is the light chain of the monoclonal immunoglobulin, which becomes water insoluble, precipitates and deposits in the extracellular space resulting damage of organ function. AL amyloidosis belongs to plasma cell dyscrasias or it can associate to other monoclonal B-cell diseases. Diagnosis – such as in case of other types of amyloidosis – is based on histology. Identification of the amyloidogenic protein often needs special examinations. The goal of the therapy is the eradication of the malignant cell clone. Therapeutical armamentarium has been largely flared in the past few decades, several drugs with new mechanisms of action are available (thalidomide, lenalidomide, bortezomib). The standard treatment is high dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in case of eligible patients. Transplantation uneligible patients can be treated with a low dose alkylating agent with or without dexamethasone, or with the new agents. The therapeutical decision must be preceded by very thorough risk assessment. Early diagnosis and the prompt beginning of the treatment has great significance because the evolving functional abnormalities of parenchymal organs (mainly cardiac failure) prevents the effectivity of the treatment. Amyloidosis is an orphan disease, special centers play a significant role in the field of clinical trials. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 563–573.

Keywords: AL amyloidosis, systemic amyloidosis, multiple myeloma, plasma cell dyscrasias, light chain, autologous peripheral stem cell transplantation, bortezomib

(Beérkezett: 2012. február 1.; elfogadva: 2012. február 23.)

Rövidítések

AL = könnyűlánc-amyloid; ASCT = autológ perifériás őssejtátültetés; FLC = szabad könnyűlánc; Ig = immunglobulin; IMiD = immunmoduláns szer; LC = könnyűlánc; LGE = late gadolinium enhancement; LMD/MS = tömegspektrometria;

MM = myeloma multiplex; NT-proBNP = N terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide; OS = teljes túlélés; PFS = progressziómentes túlélés; RIC = csökkentett intenzitású kondicionálás; SAP = szérum-amyloid-P

A szisztémás amyloidosis egy heterogén betegségcsoport. Részletes felsorolásuk és jellemzésük nem ennek a tanulmánynak a tárgya, de mivel differenciáldiagnosztikai szempontból ismeretük fontos az AL-amyloidosis vonatkozásában is, egy tömör áttekintést nyújtunk az egyes kórformákról (1. táblázat).

Az „amyloidosis” elnevezés arra utal, hogy az amyloid a keményítőhöz hasonlóan festődik (amylum = keményítő).

Az AL-amyloidosis egy olyan szisztémás betegség, ahol az amyloidogen fehérjét monoklonális immunoglobulin-molekula könnyűlánc alkotja, amely vízben oldhatatlan szerkezetű fehérjévé alakul, és kicsapódva az extracelluláris térben, a szövetekben lerakódik, és szervkárosodást eredményez. A régebbi terminológia szerint primer szisztémás amyloidosis a csontvelő malignus plazmasejtklonjának proliferációjával jellemezhető kórkép, amely a leggyakoribb formája a szisztémás amyloidosisnak (körülbelül 85–90%).

Ismert az amyloidosis lokális, csupán egy szervet érintő formája is.

Mindazonáltal az AL-amyloidosis ritka betegség: az Amerikai Egyesült Államokban 1200–3200, az Egyesült Királyságban 500 új esetet regisztrálnak évente. Másképpen: a betegség incidenciája 8–10/egymillió lakos/év. A betegek kétharmada férfi, és 95%-a 40 év feletti korcsoporthoz tartozik, a diagnózis felállításakor az átlagéletkor 63 év [1, 2].

Az amyloidképződés patomechanizmusa

A különböző amyloidostípusok közös sajátossága az amyloidfibrillum-kialakulás, amelynek jellegzetes antiparallel béta-leporelló szerkezete van. Ennek a szerkezetnek a kialakulásában a különféle amyloidogen fehérjék kóros gomolygképződése (misfolding) játszik szerepet [3]. Ez azt jelenti, hogy nem a fehérje fiziológiai működéséhez szükséges konformáció alakul ki, a tercier/quaterner fehérjeszerkezet kórossá válik, és ez nem teszi lehetővé sem a normális funkciót, sem a fehérje normális metabolizálódását [1]. A háttérben álló, ezt kiváltó tényezők még ismeretlenek, bár a „puzzle” néhány eleme már a helyére került.

A B-sejt-fejlődés során az immunoglobulin (Ig) gén szomatikus hipermutáción megy keresztül, amelynek eredményeképpen a kialakuló Ig-molekuláknak, így a

könnyűláncoknak is, egyedi szerkezete van. Egyes mutációk következtében a könnyűlánc-molekula stabilitása csökken, amely misfolding kialakulásához vezet és a molekula amyloidogenné válik. Több vizsgálat is igazolta a fehérje stabilitásának csökkenése és a fokozott fibrillumképződés közötti kapcsolatot. Az AL-amyloidosisban jelen lévő nagyobb arányú szabad könnyűlánc szintén fokozza az instabilitást, ezáltal az amyloidogenezist, mivel ennek szerkezete kevésbé stabil, mint a teljes Ig-molekula alkotta heterotetramer struktúra. A könnyűláncot kódoló génen belül a mutáció elhelyezkedésétől, típusától és nem a könnyűlánc mennyiségétől függ az, hogy mennyi amyloid rakódik le a szövetekben. A könnyűlánc dimer interface részének sokfélesége elősegíti új, molekulák közötti kapcsolat kialakulását, ez is hozzájárul az amyloidfibrillum képződéséhez [4, 5].

Hogyan alakul ki a szövetkárosodás?

Az amyloidogen könnyűlánc szívizomsejtekre gyakorolt direkt citotoxikus hatását igazolták [6]. Jelentős szerepet játszik a szív funkciózavarának kialakulásában, ezért is igen fontos minél gyorsabban csökkenteni a szabad könnyűlánc termelődését [7].

A betegség klinikai jellegzetességei

A klinikai képet, a jelentkező tüneteket az amyloidosis által érintett szervek funkciózavara határozza meg. Ez alapvetően nem különbözik az egyes amyloid formák esetében, így pusztán a klinikai kép alapján az amyloidosis típusa nem azonosítható.

Elsősorban a szív, a vese, a perifériás idegek és a gastrointestinalis traktus érintettségét látjuk, a betegek 30–40%-ában bőrtünetek is észlelhetők (2. táblázat).

Az általános tünetként megjelenő fáradékonyság, gyengeség, étvágytalanság mellett oedema, légszomj, hasmenés, hányinger, hányás, bőrviszketés, sárgaság, paresztézia, ájulás alakulhat ki.

A szív amyloidosisa restriktív cardiomyopathia, ritmuszavar, vezetési zavar, szívinfarktus formájában jelentkezik, végeredményben szívelégtelenség alakul ki. Az életkilátásokat, a prognózist alapvetően a kardiális érintettség determinálja.

1. táblázat | A szisztémás amyloidosis felosztása

Amyloidosis típusa	Amyloidogen fehérje	Jellegzetesség
AL (régebben: primer amyloidosis)	Immunoglobulin-könnyűlánc	Plazmasejt-dyscrasiák
AH	Immunoglobulin-nehézlánc	
AA (régebben: szekunder amyloidosis)	Szérumamyloid-analóg (SAA)	Krónikus gyulladás
ATTR	Transthyretin	Időskori, leggyakoribb hereditár amyloidosis, például portugál
A β ₂ M	β ₂ -mikroglobulin	Régebben: tartósan dializáltaknál

2. táblázat | Amyloidosis előfordulási gyakorisága az egyes szervekben

Szerv	Gyakoriság (%)
Vese	74
Szív	60–90
Máj	27
Perifériás idegrendszer	22
Autonóm idegrendszer	18
Carpal-tunnel szindróma	20
Több szerv egyidejű érintettsége	69
Vezető tünet a szív érintettsége	20
Csak szívér érintettség	<5

A vese érintettsége leggyakrabban nephrosisszindróma formájában nyilvánul meg, veseelégtelenséghez vezethet. A perifériás idegrendszer amyloidosisa szenzomotoros polyneuropathia, carpal-tunnel szindróma kialakulását okozza. Hepatosplenomegalia, macroglossia (1. ábra) is jellemző. A gastrointestinalis rendszer érintettsége hasmenéshez vezet. A betegek 30–40%-ában bőrtünetek észlelhetők, amelyek vagy petechiák, purpurák, vagy fénylő, sima felszínű csomók, plakkok (2. ábra). Jellegzetes a felső szemhéjon kialakuló bevérzés, az úgynevezett „mosómedveszem” (3. ábra).

A vegetatív idegrendszer működési zavara ortosztatisz hypotóniát okoz, amely a szívelégtelenség következtében csökkenő verőterfoggal együtt jelentős mértékben befolyásolja a beteg klinikai állapotát.

Vérékenységre vezethet a fokozott fibrinolízis vagy X-faktor-hiány, de sokszor minden kimutatható eltérés nélkül is jelentős vérzés alakulhat ki [8].

A klinikai képet színezhetheti az amyloidosishoz vezető plazmasejt-dyscrasiára (például myeloma, Waldenström-macroglobulinaemia) jellemző tünetek: vérszegénység, hiperviszkozitás, hypercalcaemia okozta tünetek, csontfájdalom stb.

Végeredményben, AL-amyloidosisra gondolhatunk minden olyan monoklonális gammopathiában szenvedő beteg esetében, aki légszomj, fáradékonyság, oedema, fogyás, ortosztázis vagy paresztézia tüneteivel, panaszával jelentkezik [9].

Diagnózis

A különböző amyloidosis-altípusokat klinikailag nem lehet elkülöníteni, viszont az eltérő kezelési mód és prognózis szempontjából igen fontos a pontos diagnózis felállítása.

Az AL-amyloidosis diagnózisa két pilléren nyugszik: az amyloidosis szövettani igazolása és az amyloid könnyűlánc molekula azonosítása. Ezt követi a szervér érintettség kiterjedtségének és súlyosságának felmérése, amely már átvezet a prognózis meghatározásának kérdéséhez.

Az amyloid (típusától függetlenül) kongóvörösfestést követően polarizált fényben zöld színű kettős törést mutat.

A szövettani vizsgálathoz szükséges mintavétel történhet az érintettnek vélt szervből. Ez alól kivételt képez a májbiopszia, amely a fokozott vérzésveszély miatt nem ajánlott.

A régebben alkalmazott gingiva- vagy rectumbiopszia helyett ma egyre inkább előtérbe került a has szubkután zsírszövetének biopsziája, amely veszélytelen eljárás, és az innen nyert szövetminta nagy szenzitivitással (93%) és specificitással (100%) alkalmas a szövettani diagnózis felállítására [10].

Az amyloidosis igen heterogén betegségecsoport, az egyes altípusok sajátosságai nagymértékben különböznek. Az amyloidfehérje azonosítása rendkívül fontos, ennek hiányában helytelen prognózist állítunk fel, nem megfelelő (hatástalan vagy káros) kezelést kap a beteg, és adott esetben elmarad a szükséges genetikai konzultáció.

A könnyűlánc azonosítása céljából immunhisztokémiai módszer használható. Sok nehézséggel kell azonban számolnunk. Az antitest legtöbbször a natív Ig-molekula konstans régiója ellen irányul, ennek következtében nem mindig reagálnak az aberráns amyloid-könnyűláncal. A formalinfixálás következtében kialakuló szérumszuszpenzió jelentős háttérfestődést eredményez, amely zavaró hatású lehet [11].

Egy másik nehézség az amyloidosis altípusának meghatározásával, az AL-amyloidosis diagnózisának felállításával kapcsolatosan a következő: A monoklonális könnyűlánc kimutatása, a csontvelőben enyhén emelkedett arányú monoklonális plazmasejt-populáció azonosítása még nem feltétlenül jelenti azt, hogy AL-amyloidosisra állunk szemben, hiszen az idősebbek között a monoklonális gammopathia gyakrabban fordul elő (az 50 év felettek között prevalenciája 3–6% [12]), lehetséges, hogy csak egy társuló jelenségről van szó, és a betegnek valójában szenilis vagy transthyretin-amyloidosa van. Ebből következően, azoknál a betegeknél is szükséges az amyloid tipizálása, akiknél monoklonális könnyűlánc kimutatható.

Ma az amyloidtipizálás arany standardja a lézeres microdissectio-tömegspektrometria (LMD/MS) [2]. A módszer, megfelelő bioinformatikai elemzéssel kiegészítve, az esetek több mint 98%-ában alkalmas az amyloid pontos azonosítására [13]. A módszer alkalmazásának különösen nagy a jelentősége azokban az esetekben, amikor két potenciális amyloidprekurzor is jelen van egyazon betegnél [14].

Mivel az AL-amyloidosis igen gyakran más plazmasejt-dyscrasiához társul, fontos ennek detektálása. A csontvelő vizsgálata segítségével igazolható a myeloma multiplex, a Waldenström-macroglobulinaemia, illetve a malignus lymphoma csontvelői manifesztációja. Az utóbbi diagnózisához a lymphadenomegalia detektá-



1. ábra | Macroglossia AL-amyloidosisban szenvedő nőbetegünkön



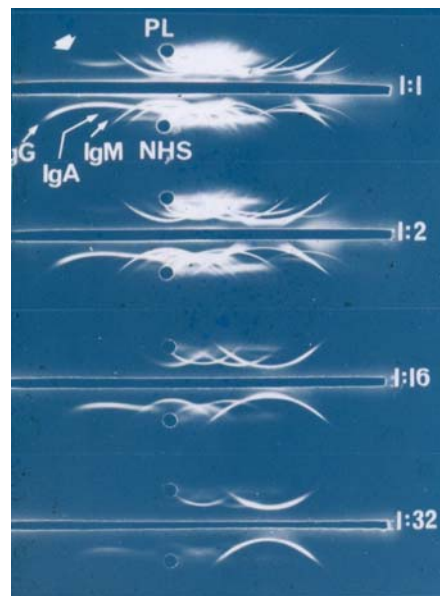
2. ábra | Bőrérítetttség AL-amyloidosisban

lása és a nyirokcsomó szövettani vizsgálata is szükséges. Fontos hangsúlyozni, hogy a normális csontvelői plazmasejtarány nem zárja ki AL-amyloidosis jelenlétét, mert gyakran normális vagy csak enyhén emelkedett a monoklonális plazmasejt aránya.

AL-amyloidosis előfordul myeloma nélkül, és a myeloma multiplex jelenléte sem okvetlenül jelenti AL-amyloidosis egyidejű fennállását.



3. ábra | „Mosómedveszem” AL-amyloidosisban



4. ábra | Monoklonális fehérje kimutatása immunoelektroforézissel [46]

Laboratóriumi vizsgálatok

Az elvégzendő laboratóriumi vizsgálatok közé tartoznak a vesefunkció, májfunkció megítélésére szolgáló paraméterek, a süllyedés, vérékép, a szérumösszefehérje, albuminszint, a fehérjék elektroforetikus vizsgálata (4. ábra), a vizelet fehérjetartalmának mennyiségi és minőségi meghatározása. Proteinuria az esetek 90%-ában megfigyelhető. A szérumban a szabad könnyűlánc

3. táblázat | Javasolt vizsgálati panel amyloidosis esetén

Amyloiddepozitum vizsgálata (Ig?)
Immunglobulin szabad könnyűlánc (FLC; kappa és lambda) vizsgálata
Mennyiségi Ig-meghatározás
Szérum- és vizeletimmunfixáció
Csontvelő szövettani vizsgálata
24 órás vizeletfehérje-meghatározás
Teljes vérkép, kreatinin- és alkalikusfoszfátáz-vizsgálat
Troponin T, agyi natriureticus peptid (NT-proBNP) szint meghatározás
Echokardiográfia

mennyiségének nefelometriás meghatározása igen érzékeny módszer [15]. Az amyloidosis esetén javasolt vizsgálati panelt a 3. táblázat, a javasolt kivizsgálási algoritmust az 5. ábra mutatja be.

A beteg állapotának felmérése, eszközös vizsgálatok

Az amyloidosis esetében a beteg életkilátásait leginkább a szívizom érintettsége határozza meg. Amennyiben a szív amyloidosisa előrehaladott, nemcsak a beteg életminősége csökken jelentősen, hanem a terápiás lehetőségek is nagymértékben korlátozottak [16]. A diagnózis gyors felállítása és az azonnal megkezdett, hatékony terápia azért is fontos, mert csak így előzhető meg a súlyos kardiális amyloidosis kialakulása.

A diagnosztika során alapvető a szív állapotának pontos felmérése [17]. A szívelégtelenségre utaló klinikai tünetek, az EKG-n látható ritmuszavar, vezetési zavar, low voltage mellett az echokardiográfia által meghatározható ejekciós frakció és az amyloidosira jellemző speciális „sparkling” (csillámlás) jelenség már viszonylag előrehaladott stádiumot jeleznek.

Az echokardiográfia alkalmas koncentrikus bal és jobb kamra, valamint septummegvastagodás, pitvarágulat, pericardialis folyadékgyülem, restriktív jellegű szisztolés és diasztolés funkciózavar kimutatására.

Egyre inkább előtérbe kerül az MRI szerepe, mivel korábban jelzi az amyloidosis okozta kardiális érintettséget, mint a szív-ultrahangvizsgálat. Jellemző eltérés a subendocardium késői gadoliniumfokozása (LGE, late gadolinium enhancement). Ez az eltérés már akkor is kimutatható, amikor a szívizomvastagság még normális. Az LGE jelenléte és mintázata jól egyezik a prognózist jelző klinikai, morfológiai, funkcionális és biokémiai markerekkel [18].

A szérum-amyloid-P (SAP) az amyloidhoz kötődik. (123)I-SAP-szcintigráfia az amyloidosis mértékének és kiterjedtségének megítélésére alkalmas vizsgálóeljárás, elsősorban a transthyretin-amyloidosisban és AL-amyloidosisban. A szervérintettséget érzékenyebben jelzi,

mint ahogy az klinikailag megállapítható. Hasznos a kezelés hatékonyságának követésére is [19].

Prognosztikus faktorok

A prognózis megítélésének alapvető szerepe van a terápiás terv felállításában.

Jelentős előrelépést jelentett a diagnosztikában a szervérintettség kezdeti, korai szakaszának detektálására szolgáló markerek meghatározásának bevezetése, amelyek egyszersmind alkalmasak a prognózis becslésére és a terápia hatékonyságának követésére is [20].

Az emelkedett troponin T (>0,035 µg/L), NT-proBNP (N terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide) (>332 ng/L) és β₂-mikroglobulin-szérumkoncentráció (>3,5 mg/dl), a thrombocytopenia (<100 G/l) rossz prognózist jelent [21].

Szintén rossz prognózis várható rossz általános állapot, pozitív kardio-MRI-lelet, csökkent GFR, 20%-ot meghaladó plazmasejtarány, perifériás neuropathia jelenléte esetén.

A terápiára adott kedvező válasz, a könnyűlánc mennyiségének jelentős csökkenése, komplett remisszió kialakulása esetén hosszabb túlélés várható.

Túlélés

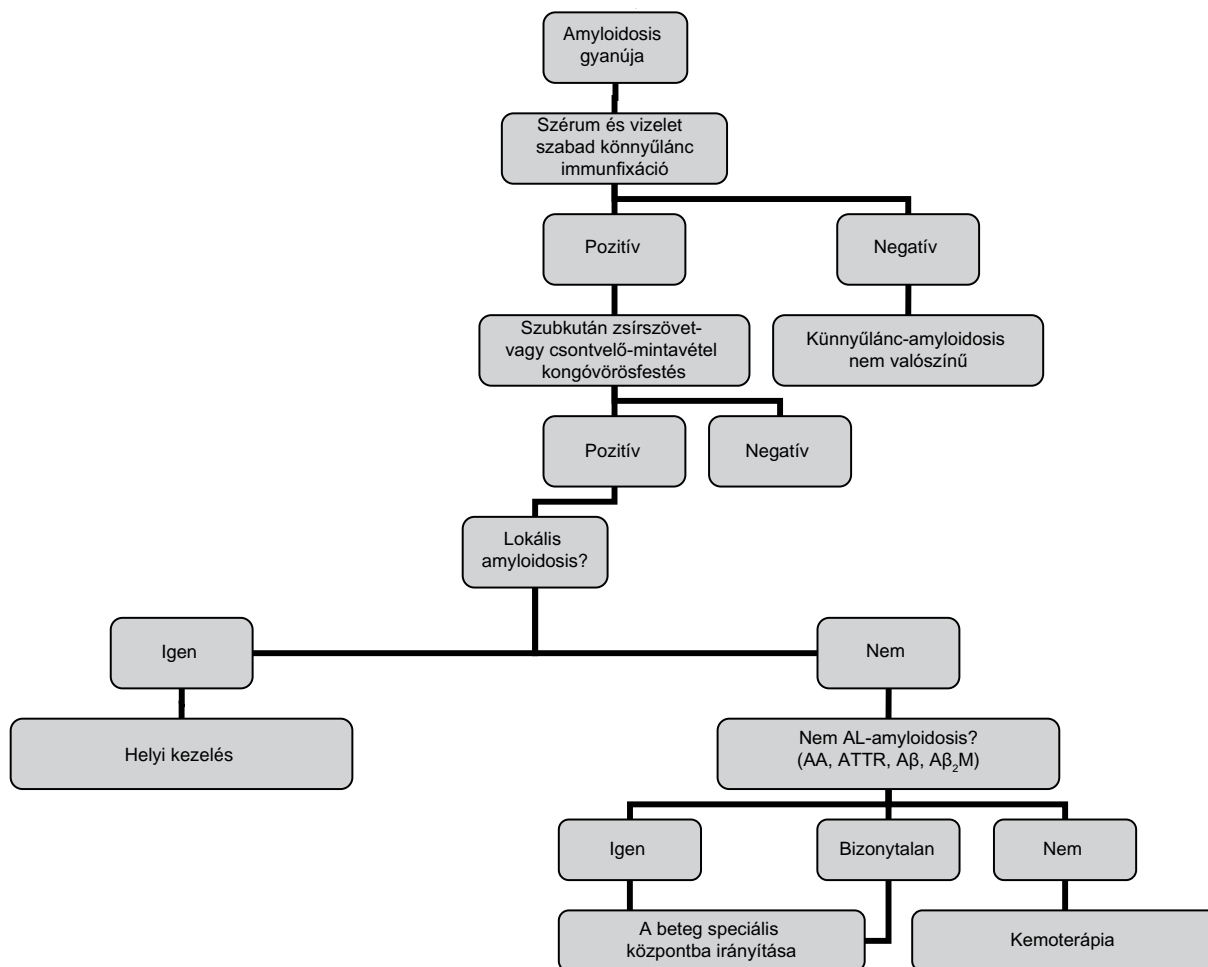
Az AL rossz prognózisú betegség. Az átlagos túlélés kezelés nélkül 13 hónap. Az utóbbi évtizedekben fokozatosan javult: a négyéves túlélés az 1980-as években 21% volt, 2006-ra 42%-ra emelkedett. A javulás tovább folytatódik, és alapvetően négy tényezőnek köszönhető: a korábban felállított diagnózisnak, a jobb rizikófelmérésnek, a hatékonyabb betegségspecifikus kezelésnek és a jobb szupportív terápiának.

A Boston Medical Center adatai szerint az 1994 és 2008 között kezelt 421 beteg közül a komplett remissziót elérők eseménymentes túlélése 8,3 év, a teljes túlélése átlagosan 13,2 év volt. A 195 beteg közül, akik nem kerültek komplett remisszióba, 52%-nak javult a szervműködése, az eseménymentes túlélésük két év, a teljes túlélésük átlagosan 5,9 év volt [22].

A korai halálozás kockázata azonban napjainkban is nagy, és a túlélési eredmény további javulásának az éteren bekövetkező változás lehet a záloga [23].

A prognózist a kardiális érintettség determinálja: a szív amyloidosisa okozza a betegek 75%-ának halálát, 25% esetében hirtelen szívhalál következik be [24]. Szívmanifesztáció esetén a legrövidebb a túlélés: szívelégtelenség esetén öt hónap.

A nagy dózisú melphalan autológ perifériás össejtátültetéssel kombinálva jelentősen megnyújtotta a túlélést: egy, a bostoni egyetemen 312 betegen végzett vizsgálat szerint az átlagos túlélés 4,6 évre nőtt, a kezeltlen betegek egyéves túlélésével szemben [25].



5. ábra | Amyloidosis diagnosztikus algoritmus [1] (az ASCO engedélyével)

Genetikai eltérések

A klonális plazmasejtek gyakori citogenetikai eltérései a t(11;14), +11q, del 13q, +1q; míg t(4;14) és del 17p ritkán fordulnak elő [26]. A t(11;14) transzlokáció jelenléte rossz prognózissal összefüggő eltérés, ami azért érdekes, mert ez a citogenetikai eltérés myelomában viszonylag kedvező prognózist jelez [27]. A hyperdiploiditás lényegesen ritkább, mint myelomában, és a t(11;14) transzlokációval egymást kizáró eltérések [28]. A *cyclin D1 (CCND1)* fokozott expressziója az AL-amyloidosisos betegek felének plazmasejtjeiben kimutatható. Ezen betegek M proteinje jellegzetes módon csak könnyűlánc, emelkedett a kardiális biomarkert szintjük és rövid a túlélésük.

Kezelés

Kezelési elvek

A kezelés célja az amyloidogen fehérje termelésének és az amyloid képződésének megakadályozása, a lerakódott amyloidfibrillumok reabszorpciója. Ehhez szükséges a monoklonális fehérjét termelő plazmasejtklon

elpusztítása, komplett remisszió kialakítása, így csökken a szövetekben lerakódott amyloid mennyisége, javul a szervek működése [29].

Alapvetően a myeloma multiplex kezelésében használatos terápiás eszköztár alkalmazására kerül sor. Az AL-amyloidosis viszonylag ritka betegség, úgynevezett „orphan-disease”. A klinikai vizsgálatokhoz nem áll megfelelő számú beteg rendelkezésre, ezért a gyógyszerek amyloidosisban való hatékonyságának igazolása sokszor nehézségekbe ütközik [2].

AL-amyloidosis esetén nemcsak egy malignus hematológiai betegséggel állunk szemben, hanem a káros plazmasejtek által termelt fehérjék szervkárosító hatásával is számolnunk kell. Ezért különösen fontos a gyorsan megkezdett kezelés, megelőzendő a szervek funkciózavarának kialakulását.

Másfelől, az általában fennálló sokszervi érintettség különösen érzékennyé teszi ezeket a betegeket a kezelés toxikus hatásaival szemben, mindez a terápia megválasztásánál a gondos betegválogatás jelentőségére hívja fel a figyelmet [30].

A hatékony kezelés hatására a szervfunkció is javulhat, elsősorban azoknál, akik legalább részleges hema-

tológiai remisszióba kerülnek. Ez a szabad könnyűlánc szérumszintjének igen nagy mértékű (>90%) csökkenését jelenti [31]. További fontos kérdés a szervműködés kapcsán, hogy a gyógyszerek többsége esetén javulásra a kezelést követően csak fél-egy év múlva számíthatunk. Leginkább a vese- és a májfunkció javulása várható. A cyclophosphamid- és a bortezomibterápia gyorsan kialakuló hatása ezért is jelent oly nagy előrelépést az amyloidosis kezelésében.

Az utóbbi évtizedben a kezelés területén jelentős fejlődés ment végbe, ami az életminőség és a túlélési adatok javulását is eredményezte. Sajnos, a diagnózis felállításakor a betegek jelentős része már súlyos szervkárosodást mutat, ami a korai diagnózis fontosságát és fiatalabb betegeken a szolid szerv-transzplantáció jelentőségét támasztja alá. A többféle új gyógyszer a kezelés lehetőségeit nagymértékben bővítette, a jelen évtizednek a feladata a hatékony gyógyszerkombinációk megtalálása lehet.

Standard terápia

Standard terápiának a melphalan-dexamethazon kombináció, és nagy dózisú kemoterápia-autológ őssejtátültetés (ASCT) számít.

A terápia hatékonyságának nyomon követése részben a szabad könnyűlánc- (FLC) koncentráció, részben a kardiális biomarkerek monitorozása révén sokat fejlődött.

Melphalan-dexametazon

Első vonalbeli standard kezelés a kis dózisú per os melphalan-dexamethazon (M-Dex) alkalmazása. Ez a kezelés azoknál a betegeknél javasolható, akiknél az ASCT túl nagy kockázatot jelent. Az M-Dex segítségével 68%-os terápiás válasz, 33%-os komplett remisszióarány érhető el, az átlagos túlélési idő 57 hónap [32]. Csökkenti a kardiális funkciózavar mértékét. A neuropathiás tünetek javítása kevésbé várható. A kezelésre adott válasz kialakulásáig átlagosan egy év telik el, a szervfunkció javulására 48%-ban lehet számítani. A reagáló betegeknél 78% az ötéves túlélés. A melphalan-terápia nagy hátránya, hogy hatása lassan alakul ki. Ez a hátrány kiküszöbölhető, ha a melphalant egy másik alkilálószerezrel, cyclophosphamiddal helyettesítjük (C-Dex).

Nagy dózisú melphalan+autológ őssejtátültetés

Igen hatékony kezelési mód, de alkalmazásának sokáig gátat szabott a jelentős mértékű transzplantációhoz kapcsolódó toxicitás, amely akár 40%-os mortalitást is okozott. Egyrészt a megfelelő beteg kiválasztással, másrészt a transzplantáció gyakorlatában végbement változások-

4. táblázat | Össejtátültetésre való alkalmasság megítélésének szempontjai (A diagnóziskor a betegek 15–30%-a felel meg ezeknek a kritériumoknak)

Egy vagy két szerv érintett
LVEF (bal kamrai ejekciós frakció) $\geq 45\%$
Tüdő diffúziós kapacitás $\geq 50\%$
Szisztolés vérnyomás ≥ 90 Hgmm

nak köszönhetően a túlélési eredmények nagymértékben javultak.

Azoknál a 65 évesnél fiatalabb betegeknél választandó kezelési mód, akiknél csak egy vagy két szerv érintett és viszonylag jók a szervfunkciók (a bal kamrai ejekciós frakció $\geq 45\%$, NT-proBNP < 332 ng/L, troponin T $< 0,035$ $\mu\text{g/L}$, kreatininclearance ≥ 50 mL/min, a tüdő diffúziós kapacitása $\geq 90\%$ és a szisztolés vérnyomás ≥ 90 Hgmm) (4. táblázat). Ezen kritériumok alapján a betegek 15–30%-a alkalmas ASCT-re. A rizikóadaptált beteg kiválasztás és melphalandózis megválasztása alapvetően fontos a transzplantációhoz kapcsolódó mortalitás szempontjából, amely helyes beteg kiválasztás esetén 40%-ról 10% alá is csökkenthető [33].

Alkalmas betegeken végzett ASCT nagyarányú terápiás választ és szervfunkció-javulást eredményez: komplett remisszió: 51%, átlagos túlélés: 57 hónap [34]. A komplett remissziót elérő betegeknél a túlélés meghaladja a 10 évet, szemben azzal az 50 hónappal, amire azok a betegek számíthatnak, akik nem kerültek komplett remisszióba az ASCT-t követően [33].

A csökkent kondicionáló dózis kompenzálásaképpen a terápiás válasz tovább javítható a transzplantáció után alkalmazott adjuváns kezeléssel: bortezomib+dexamethazon (BD) egy évvel az ASCT-t követően 65%-os komplett remissziót eredményezett [20]. Adjuváns thalidomid+dexamethazon kezeléssel 52 hónap átlagos követési idő mellett a túlélés 69% [20].

További kezelési lehetőségek

Kortikoszteroid adható monoterápiában is. Dexamethazon-monoterápia szakaszosan iv. alkalmazva a betegek 53%-ában eredményezett terápiás választ (komplett remisszió: 24%). Elsősorban a vesefunkció javulása figyelhető meg.

A myelomában hatékony VAD (vincristin, adriablastin, dexamethazon) kezelés kardiotoxicitása és neuropathiát okozó mellékhatása miatt nem előnyös amyloidosisban.

A thalidomid és analógjai (lenalidomid, pomalidomid), a bortezomib is hatékony kezelési mód.

Thalidomid és analógjai

A thalidomid-monoterápiát az amyloidosisos betegek rosszul tolerálják, három hónapnál tovább rendszerint nem alkalmazható a jelentős toxicitás miatt, a dóziscsökkentés viszont a kellő hatékonyság elérését akadályozza.

A thalidomid-dexamethazon (Thal-Dex) kombináció körülbelül 50%-os hematológiai választ eredményez, de a toxicitást is növeli (60%-ban okoz súlyos, III/IV fokozatú mellékhatást: vesefunkció romlása, kognitív diszfunkció, thrombosis, neuropathia, oedema kialakulása).

A thalidomid+melphalan+kis dózisú dexamethazon (MTD) kombináció elsősorban a jó szisztolés funkciójú, de előrehaladott kardiális amyloidosisban szenvedő betegeknek ajánlható.

A thalidomid+cyclophosphamid+dexamethazon (CTD) együttes alkalmazása esetén még igen előrehaladott betegség esetén is kevés toxikus hatásra kell számítani, és az egyik legeredményesebb kezelés a nem transzplantálható betegek számára (terápiás válasz 74%, komplett remisszió 21%, parciális remisszió 53%, szervfunkciójavulás 31%). A túlélés azoknál a betegeknél a legjobb, akik fenntartó thalidomidkezelésben részesülnek.

A thalidomidanalóg lenalidomid monoterápiában kevéssé, dexamethazonnal kombinálva viszont igen hatékony. A csökkentett dózis elfogadható toxicitással 67%-os hematológiai választ (komplett válasz: 37%) eredményez. A legsúlyosabb mellékhatás a myelozuppresszió és a thromboembolia [35].

A pomalidomid is hatékonyan tűnik: korábban már sokféle kezelésben részesült, relabáló betegeken alkalmazva is hematológiai választ eredményez [36].

Az immunmoduláns szerek (IMiD-ek) alkalmazása kapcsán nehezen értelmezhető adat, hogy a kezelt betegek 67%-a esetében, a kardiális funkciót nem befolyásolva, az NT-proBNP több mint 30%-os emelkedését (>300 ng/L) figyelték meg [36].

Bortezomib

A bortezomib a kóros fehérje lebontásában kulcsszerepet játszó proteozóma gátlásával a kóros plazmaszajtklón apoptózisát idézi elő.

Gyorsan kialakuló és jelentős terápiás választ eredményez [37]. A legnagyobb arányú hematológiai választ eredményezi, amit eddig monoterápiával sikerült elérni. Indikációja eddig elsősorban az ASCT-re alkalmatlan, refrakter, relabáló beteg volt, de a biztató eredmények láttán egyre inkább az ASCT alternatívájaként kerül alkalmazásra [37].

A bortezomibterápia 68%-os terápiás választ, 38%-os komplett remissziót indukál. A hatás dózisfüggő: kisebb dózisok mellett a komplett remisszió aránya is szerényebb. A terápiás válasz kialakulásáig eltelt átlagos idő 7,5 hét. A vesefunkció javulása a betegek 29%-ában, míg a szív működés javulása 13%-ában figyelhető meg. A progressziómentes túlélés (PFS) egy évnél meghaladja a 75%-ot, míg a teljes túlélés (OS) a 90%-ot [38]. A beteg szervkárosodásának függvényében a toxicitás mértéke sem elhanyagolható szempont: heti egyszeri adagolás mellett (1,6 mg/m² hetente) kisebb toxicitással számolhatunk, bár ilyenkor a terápiás válasz kissé később alakul ki [39]. Kombinációban (+dexamethazon, +M-Dex, +MTD, +CTD) történő alkalmazással még

jobb eredmény érhető el, a jelenleg folyamatban lévő vizsgálatok az optimális kombináció megtalálására irányulnak [40].

Allogén őssejtátültetés

A graft versus amyloidosis hatás következtében hatékony kezelési mód lehetne, de a jelentős mértékű toxicitás és transzplantáció körüli mortalitás miatt kevés a beavatkozás elvégzésére alkalmas beteg. Így egyelőre kevés tapasztalatunk van az amyloidosisos betegek allo-transzplantációjával kapcsolatban. A csökkentett intenzitású kondicionálás (RIC) a toxicitást mérsékli, de egyben a kezelés hatékonyságát is redukálja [41].

Fenntartó kezelés

Korábban kortikoszteroid és interferon kombinációt alkalmaztak, de jelenleg egyre inkább thalidomid adása válik elfogadottá mint fenntartó kezelés.

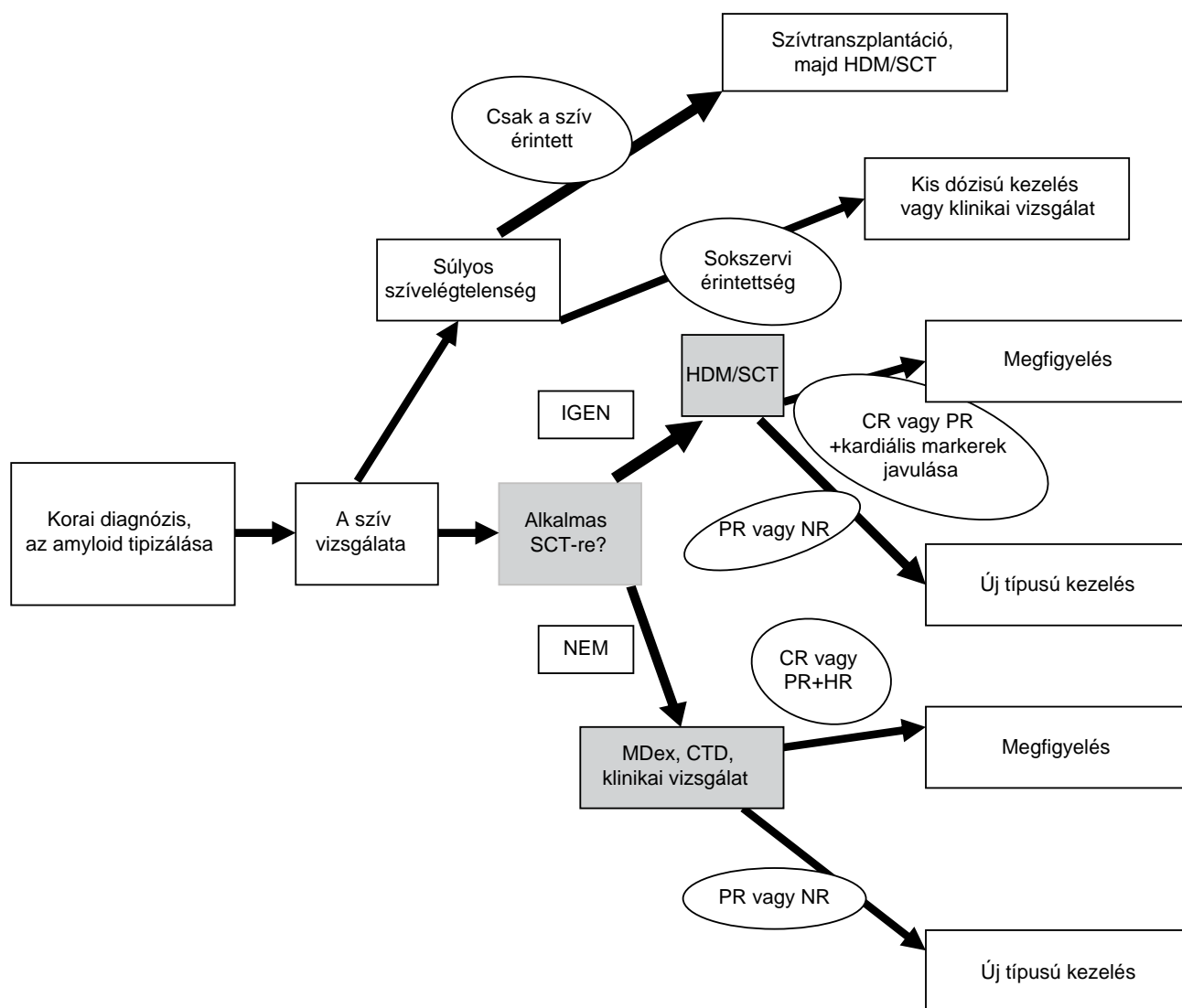
Szervtranszplantáció

Komplett remisszióba került, súlyos kardiális érintettséggel rendelkező beteg esetén, illetve, amennyiben a súlyos szívelégtelenség akadályozza a hatékony terápiát, szívtranszplantáció végezhető [16]. Azoknál a betegeknél várható jó eredmény, akik a szívtranszplantációt követően ASCT-ben is részesülnek: az átlagos túlélés 9,7 év volt egy angol vizsgálat adatai szerint, szemben azzal a 3,4 évvel, ami az ASCT-t nem kapó betegek értek el [42]. Izolált hepaticus szervérintettség esetén AL-ben is szóba jön májátültetés [43]. Az egyéves túlélés 33%, az ötéves túlélés 22% volt a fentebb említett angol vizsgálat adatai szerint, a transzplantátumban gyorsan és nagy arányban alakult ki amyloidosis [42]. A veseátültetés eredményei kedvezőbbek: az egyéves túlélés 95%, az ötéves túlélés 67% volt ugyanezen vizsgálat szerint [42]. Az átlagosan 4,8 év követési idő alatt egyetlen esetben sem alakult ki amyloidosis miatt veseelégtelenség a transzplantált betegeken [42].

Újabb terápiás lehetőségek

A tumornekrózis-faktor (TNF) hatását antagonistázó etanercept szerepét vizsgálták AL-amyloidosisban is. Kis beteganyagban hatékonyan tűnt elsősorban a szív- és veseérintettség vonatkozásában [44], de az utolsó ezzel kapcsolatos közlemény 2002-ben született, és erősen megkérdőjelezi az etanercept alkalmazásának létjogosultságát [45]. Amyloidepitop ellen termelt monoklonális antitesttel történő passzív immunizáció szintén ígéretes lehet az AL-amyloid mennyiségének csökkentésében.

A jelenleg vizsgálat alatt álló antimyeloma-kezelések hatékonysága amyloidosisban még kérdés (bendamustin, monoklonális antitestek [IMGN901, CNTO 328, elotuzumab, MF4809g], histone deacetylase és Hsp90-gátlók, és új az újabb proteozómagátlók [Carfilzomib, MLN 9708]) [1, 2].



6. ábra AL-amyloidosis terápiás algoritmus [1] (az ASCO engedélyével)

HDM = nagy dózisu melphalan; SCT = stem cell átültetés; CTD = cyclophosphamid, thalidomid, dexametazon; MDex = melphalan-dexametazon; CR = komplett remisszió; PR = parciális remisszió; NR = nonreszponder

Rizikóadaptált kezelési stratégia

A betegek 20%-a súlyos kardiális érintettséggel rendelkezik (troponin T >0,035 µg/l, NT-proBNP >332 ng/l, klinikailag NYHA III/IV mértékű szívelégtelenség), ami igen rövid túlélést (3,5 hó) vetít előre. Ezeknél a betegeknél különösen fontos, hogy minél kevésbé toxikus és minél gyorsabban ható legyen a kezelés. A melphalan + thalidomid + dexametazont (MTD) vagy a cyclophosphamid + thalidomid + dexametazont (CTD), kis dózisu bortezumibot (0,7–1,0 mg/m²) tartalmazó protokollok ajánlhatók. Jelentősen csökkent injekciós frakció esetén nincs elegendő idő a terápiás válasz kialakulásához, ilyenkor a szívtranszplantáció segíthet.

A betegek többsége (50–65%) közepes rizikójú. Ezeknek a betegeknek ajánlható leginkább az M-Dex kezelés vagy a C-Dex. CTD elsősorban azoknak a betegeknél javasolt, akik ugyan alkalmasak lennének ASCT-re,

de nem kívánják azt, és gyors terápiás válaszra van szükség. Bortezumib-monoterápia vagy dexametazonnal kombinált alkalmazása nyújtja az eddig elérhető leghatékonyabb kezelést, gyorsan kialakuló és tartós hatással. A kezelést a betegek viszonylag jól tolerálják, a veseelégtelenség sem ellenjavallja alkalmazását.

A terápiás döntéshozatali algoritmust a 6. ábra mutatja.

Tüneti, támogató kezelés

Célja az életminőség javítása, a szervműködés elégtelenné válásának késleltetése, az életben maradás biztosítása addig, amíg a specifikus terápia hatása kialakulhat. Az amyloidosis okozta szívelégtelenség gyógyszeresen nehezen befolyásolható, digitális adása ellenjavallt, mivel az amyloidfibrillumokhoz kötődik és toxicitást okozhat. ACE-gátlók, hosszú hatású nitrát, egyéb vaso-

dilatatorok és diuretikum óvatos adása ajánlott. Ritmuszavar esetén antikoaguláció, amiodaron alkalmazása jön szóba, súlyos bradycardia, vezetési zavar pacemakerimplantáció indikációja. Artériás thromboembóliás szövődmények megelőzése érdekében az alvadásgátló kezelés bevezetése megfontolandó. Az ortosztatikus hypotonia nehezen befolyásolható. Fluorocortizon, noradrenalin adható. A vese amyloidosisa esetén vizelethajtók, ACE-gátlók adása szükséges. Veseégtelenség esetén a vesepótló eljárások bármelyike alkalmazható. A vesetranszplantáció mindig egyéni mérlegelést igényel, azoknál a betegeknél jön szóba, akik nem rendelkeznek extrarenalis manifesztációval.

Neuropathia tüneteinek enyhítésére gabapentin próbálható.

A kezelés hatékonyságának monitorozása

A szérumban szabad könnyűlánc koncentrációjának meghatározásával jól követhető a terápiára adott válasz AL-amyloidosisban. A szabad könnyűlánc felezési ideje jóval rövidebb, mint az intakt Ig-é (néhány óra, szemben az intakt Ig néhány hetes felezési idejével), koncentrációjának csökkenése párhuzamosan változik a szervfunkció javulásával. Jelentős előrelépést jelentett az immunfixációval történő meghatározással szemben a jóval nagyobb érzékenységgel nefelometriás vizsgálat elterjedése, amivel az FLC (szabad könnyűlánc) mennyiségi változása sokkal pontosabban nyomon követhető [20].

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki dr. Jákó János professzor emeritusnak, hogy az általa vezetett Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem I. Belgyógyászati Klinikán a plazmasejt-dyscrasiákkal és az amyloidosisal irányítása alatt foglalkozhattunk. Erre a közös munkára emlékeztenek a bemutatott képek is.

Irodalom

- [1] Merlino, G., Seldin, D. C., Gertz, M. A.: Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29, 1924–1933.
- [2] Cohen, A. D., Comenzo, R. L.: Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2010, 2010, 287–294.
- [3] Baden, E. M., Sikkink, L. A., Ramirez-Alvarado, M.: Light chain amyloidosis – current findings and future prospects. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2009, 10, 500–508.
- [4] Posbusta, T. L., Sikkink, L. A., Leung, N., et al.: Mutations in specific structural regions of immunoglobulin light chains are associated with free light chain levels in patients with AL amyloidosis. *PLoS One*, 2009, 4, 51–69.
- [5] Randles, E. G., Thompson, J. R., Martin, D. J., et al.: Structural alterations within native amyloidogenic immunoglobulin light chains. *J. Mol. Biol.*, 2009, 389, 199–210.
- [6] Shi, J., Guan, J., Jiang, B., et al.: Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107, 4188–4193.
- [7] Palladini, G., Barassi, A., Klersy, C., et al.: The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood*, 2010, 116, 3426–3430.
- [8] Thompson, C. A., Kyle, R., Gertz, M., et al.: Systemic AL amyloidosis with acquired factor X deficiency: A study of perioperative bleeding risk and treatment outcomes in 60 patients. *Am. J. Hematol.*, 2010, 85, 171–173.
- [9] Rosenzweig, M., Landau, H.: Light chain (AL) amyloidosis: update on diagnosis and management. *J. Hematol. Oncol.*, 2011, 4, 47–55.
- [10] 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, 2015–2021.
- [11] Loo, D., Molle, P. N., Renaut, P., et al.: Proteomics in molecular diagnosis: typing of amyloidosis. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2011, doi: 10.1155/2011/754109
- [12] Landgren, O.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma: new insights into pathophysiology and epidemiology. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2010, 2010, 295–302.
- [13] Vrana, J. A., Gamez, J. D., Madden, B. J., et al.: Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*, 2009, 114, 4957–4959.
- [14] 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, 3489–3491.
- [15] Li, C., Geng, H., Yang, Z., et al.: Influence of immunoglobulin light chain dimers on the results of the quantitative nephelometric assay. *Clin. Lab.*, 2011, 57, 53–57.
- [16] Kapoor, P., Thenappan, T., Singh, E., et al.: Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management. *Am. J. Med.*, 2011, 124, 1006–1015.
- [17] Giannoni, A., Passino, C., Vergaro, G., et al.: Modern diagnostic and therapeutic approach to cardiac AL amyloidosis and neuroendocrine model of heart failure: lessons from a clinical case. *Amyloid*, 2011, 18 (Suppl. 1), 119–121.
- [18] Mekinian, A., Lions, C., Leleu, X.: Prognosis assessment of cardiac involvement in systemic AL amyloidosis by magnetic resonance imaging. *Am. J. Med.*, 2010, 123, 864–868.
- [19] Hazenberg, B. P., van Rijswijk, M. H., Lub-de Hooge, M. N., et al.: Diagnostic performance and prognostic value of extravascular retention of 123I-labeled serum amyloid P component in systemic amyloidosis. *J. Nucl. Med.*, 2007, 48, 865–872.
- [20] Palladini, G., Merlino, G.: Transplantation vs. conventional-dose therapy for amyloidosis. *Curr. Opin. Oncol.*, 2011, 23, 214–220.
- [21] Perlino, S., Musca, F., Salinaro, F.: Functional correlates of N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) response to therapy in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Amyloid*, 2011, 18 (Suppl. 1), 91–92.
- [22] Cibeira, M. T., Sanchez-Avila, V., Seldin, D. C., et al.: Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood*, 2011, 118, 4346–4352.
- [23] Kumar, S. K., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., et al.: Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clin. Proc.*, 2011, 86, 12–18.
- [24] Falk, R. H.: Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation*, 2005, 112, 2047–2060.
- [25] Seldin, D. C., Andrea, N., Berenbaum, I., et al.: High-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for AL amylo-

- dos: recent trends in treatment-related mortality and 1-year survival at a single institution. *Amyloid*, 2011, 18 (Suppl. 1), 122–124.
- [26] Hayman, S. R., Bailey, R. J., Jalal, S. M.: Translocations involving the immunoglobulin heavy-chain locus are possible early genetic events in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood*, 2001, 98, 2266–2268.
- [27] Bryce, A. H., Ketterling, R. P., Gertz, M. A.: Translocation t(11;14) and survival of patients with light chain (AL) amyloidosis. *Haematologica*, 2009, 94, 380–386.
- [28] Bochtler, T., Hegenbart, U., Heiss, C.: Hyperdiploidy is less frequent in AL amyloidosis compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance and inversely associated with translocation t(11;14). *Blood*, 2011, 117, 3809–3815.
- [29] Gertz, M. A., Buadi, F. K., Hayman, S. R.: Treatment of immunoglobulin light chain (primary or AL) amyloidosis. *Oncology (Williston Park)*, 2011, 25, 620–626.
- [30] Palladini, G., Merlini, G.: Uniform risk-stratification and response criteria are paving the way to evidence-based treatment of AL amyloidosis. *Oncology (Williston Park)*, 2011, 25, 633, 637–638.
- [31] Levinson, S. S.: Complementarily of urine analysis and serum free light chain assay for assessing response treatment response: illustrated by three case examples. *Clin. Chim. Acta*, 2011, 412, 2206–2210.
- [32] Palladini, G., Perfetti, V., Obici, L., et al.: Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood*, 2004, 103, 2936–2938.
- [33] Schönland, S. O., Dreger, P., de Witte, T., et al.: Current status of hematopoietic cell transplantation in the treatment of systemic amyloid light-chain amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.*, doi: 10.1038/bmt.2011.152 [Epub ahead of print]
- [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, 905–911.
- [35] Santhorawala, V., Wright, D. G., Rosenzweig, M., et al.: Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood*, 2007, 109, 492–496.
- [36] Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Hayman, S. R., et al.: Pomalidomide and dexamethasone for previously treated AL: a phase 2 study. *Amyloid, Journal of Protein Folding Disorders*, 2010, 17, 87–90.
- [37] Moscetti, A., Saltarelli, F., Bianchi, M. P.: Quick response to bortezomib plus dexamethasone in a patient with AL amyloidosis in first relapse. *Amyloid*, 2011, 18 (Suppl. 1), 147–149.
- [38] Dimopoulos, M. A., Kastritis, E.: Bortezomib for AL amyloidosis: moving forward. *Blood*, 2011, 118, 827–828.
- [39] Reece, D. E., Hegenbart, U., Santhorawala, V., et al.: Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood*, 2011, 118, 865–873.
- [40] Mikhael, J. R., Schuster, S. R., Jimenez-Zepeda, V. H., et al.: The Combination of Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CYBOR-D) is a highly effective and well tolerated regimen that produces rapid and complete hematological response in patients with AL amyloidosis. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2010, 116, 3063.
- [41] Schönland, S. O., Lokhorst, H., Buzyn, A., et al., for the Chronic Leukemia Working Party (CLWP), Myeloma Subcommittee of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): Allogeneic and syngeneic hematopoietic cell transplantation in patients with amyloid light-chain amyloidosis: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, 2006, 107, 2578–2584.
- [42] Sattianayagam, P. T., Gibbs, S. D., Pinney, J. H., et al.: Solid organ transplantation in AL amyloidosis. *Am. J. Transplant.*, 2010, 10, 2124–2131.
- [43] Binotto, G., Cillo, U., Trentin, L., et al.: Double autologous bone marrow transplantation and orthotopic liver transplantation in a patient with primary light chain (AL) amyloidosis. *Amyloid*, 2011, 18 (Suppl. 1), 127–129.
- [44] Jaturi, J., Lutton, S., Murphy, B., et al.: Treatment with TNF- α Enbrel for amyloidosis (AL). *Blood*, 2000, 96, 166a.
- [45] Drewe, E., Powell, R. J.: Etanercept AL amyloidosis. *Lancet*, 2001, 358, 761.
- [46] Jákó, J.: Gammopathies. [Gammopathiák.] Polycoop Kiszövetkezeti, TRÜKK Bt., Budapest, 1991. [Hungarian]

(Gadó Klára dr.,
Budapest, Korányi Sándor u. 2/A, 1083
e-mail: gadok@freemail.hu)