

Postępy diagnostyki i leczenia AL amyloidozy

GRZEGORZ ŻELICHOWSKI, ARKADIUSZ LUBAS, ZOFIA WAŃKOWICZ

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, CSK MON, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, kierownik: *prof. dr hab. med. Z. Wańkowicz*

Postępy diagnostyki i leczenia AL amyloidozy

Żelichowski G., Lubas A., Wańkowicz Z.

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, CSK MON, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, e-mail: grzegorz@wim.mil.pl

AL amyloidoza jest chorobą układową charakteryzującą się zewnątrzkomórkowym odkładaniem amyloidu, powodującego postępujące uszkodzenie zajętych narządów. Główne objawy kliniczne obejmują białkomocz nerczycowy z lub bez niewydolności nerek, zastoinową niewydolność serca, powiększenie wątroby oraz obwodową lub wegetatywną neuropatię. Celem leczenia jest zmniejszenie liczby plazmacytów wytwarzających monoklonalne łańcuchy lekkie. Obecne strategie lecznicze obejmują chemioterapię średniodawkową melfalanem lub wysokie dawki melfalanu z następowym przeszczepem autologicznym komórek macierzystych krwi obwodowej. W leczeniu alternatywnym stosowany jest talidomid, lenalidomid, iododoksorubicyna, etanercept i rituksymab. Prezentowane doniesienie podsumowuje dotychczasowe dane dotyczące patogenez, rozpoznania i leczenia AL amyloidozy ze zwróceniem szczególnej uwagi na objawy kliniczno-morfologiczne zajęcia nerek, monitorowanie odpowiedzi na leczenie oraz terapię wspomagającą.

Słowa kluczowe: AL amyloidoza, amyloidoza łańcuchów lekkich, dyskrazje komórek plazmatycznych

Pol. Merk. Lek., 2008, XXIV, 142, 340

Advances in diagnosis and treatment of AL amyloidosis

Żelichowski G., Lubas A., Wańkowicz Z.

Military Institute of Health Services in Warsaw, Poland, Central Clinical Hospital of the Ministry of National Defense, Department of Internal Diseases, Nephrology and Dialysis, e-mail: grzegorz@wim.mil.pl

AL amyloidosis is a systemic disease characterized by extracellular amyloid deposition in tissues, causing progressive dysfunction of affected organs. The main clinical syndroms include nephrotic-range proteinuria with or without renal dysfunction, congestive heart failure, hepatomegaly and peripheral or autonomic neuropathy. The aim of therapy is the reduction of monoclonal light chains, by suppressing the underlying plasma cell dyscrasia. Recent therapeutic strategies involve intermediate-dose chemotherapy or high-dose melphalan supported by peripheral blood stem cell transplantation. Alternative therapeutic approaches include thalidomide, lenalidomide, iododoxorubicin, etanercept and rituximab. This paper reviews the pathogenesis, diagnosis and therapy of the AL amyloidosis, focusing on clinico-morphological symptoms of renal involvement, monitoring of treatment response and supportive therapy.

Key words: AL amyloidosis, light chain amyloidosis, plasma cell dyscrasias

Pol. Merk. Lek., 2008, XXIV, 142, 340

AL amyloidoza, określana wcześniej mianem pierwotnej amyloidozy jest chorobą należąca do grupy dyskrazji komórek plazmatycznych, która charakteryzuje się deponowaniem w przestrzeni zewnątrzkomórkowej białka o strukturze włóknikowej, złożonego z łańcuchów lekkich immunoglobulin. Charakterystyczną cechą amyloidu jest jego jasnozielone zabarwienie w świetle spolaryzowanym po barwieniu czerwienią Kongo oraz żółtozielone po barwieniu tioflawiną T w mikroskopie fluorescencyjnym. Złogi amyloidu odkładają się najczęściej w nerkach, sercu, wątrobie i obwodowym układzie nerwowym prowadząc do zaburzenia prawidłowej struktury, a następnie funkcji narządu [28].

AL amyloidoza może rozwijać się wtórnie w przebiegu złośliwych rozrostów limfocytów B, przy czym najczęściej związana jest wówczas ze szpiczakiem mnogim (10-15%), rzadziej z makroglobulinemią Waldenströma [47]. AL amyloidoza może zarówno wyprzedzać rozwój szpiczaka (0,4%), jak również rozwijać się w trakcie jego przebiegu klinicznego (6%) [39]. Najczęściej jest jednak wynikiem subtelnego, pierwotnego rozrostu plazmacytów, spełniających kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu – MGUS (ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance).

AL amyloidoza może mieć charakter miejscowy, związany z deponowaniem amyloidu w pojedynczym narządzie, lub uogólniony związany z zajęciem kilku narządów, określana jest wówczas jako postać układowa.

W ostatnich latach nastąpił istotny postęp w diagnostyce, leczeniu i prognozowaniu przebiegu AL amyloidozy. Głównym

celem leczenia jest obecnie nie tylko uzyskanie remisji hematologicznej choroby, lecz również poprawa funkcji narządów dotkniętych chorobą, co ma bezpośredni wpływ na przeżycie.

EPIDEMIOLOGIA

Brak jest danych oceniających częstość występowania AL amyloidozy w Polsce. Częstość choroby w Stanach Zjednoczonych wynosi 5,1-12,8 przypadków na milion osób na rok i dotyczy w 90% przypadków chorych po 50 roku życia [31]. Z kolei dane National Amyloidosis Centre w Wielkiej Brytanii rejestrują 600 przypadków AL amyloidozy w ciągu roku, z czego 66% stanowią chorzy w wieku 50-70 lat w momencie rozpoznania choroby [47]. Dane brytyjskie wskazują, że choroba występuje z jednakową częstością u mężczyzn i kobiet, natomiast według rejestrów amerykańskich choroba występuje 2-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn.

PATOGENEZA

Prekursorem włókien amyloidu w AL amyloidozie są łańcuchy lekkie immunoglobulin, zwłaszcza N-końcowe fragmenty zmienne łańcuchów typu λ . Typowy jest zmieniony stosunek łańcuchów lekkich κ/λ , który wynosi w AL amyloidozie 1 : 3 w odróżnieniu od szpiczaka mnogiego i prawidłowego szpiku kostnego, gdzie dominują łańcuchy lekkie κ [42]. Zmiany konformacyjne łańcuchów lekkich podczas procesu two-

zenia amyloidu wraz z jego deponowaniem w tkankach ograniczają dostępność epitopów wykrywanych przez standardowe testy z wykorzystaniem przeciwciał anty- κ lub anty- λ [35].

Nadmierne wytwarzanie łańcuchów lekkich nie jest jedyną przyczyną do tworzenia amyloidu. Stwierdzono bowiem, że znaczna większość chorych na szpiczaka mnogiego, mimo nadprodukcji tych łańcuchów nie rozwija amyloidozy. W procesie amyloidogenezy łańcuchy lekkie podlegają przemianom, które predysponują do tworzenia struktury włóknkowej. Większa skłonność do agregacji łańcuchów lekkich λ , zwłaszcza podklasy λ_{LV} wskazuje, że jednym z czynników determinujących predyspozycję do tworzenia włókienek amyloidu jest sekwencja aminokwasów części zmiennej tych łańcuchów [12]. Kolejnym czynnikiem jest zdolność wychwytu łańcuchów lekkich przez makrofagi, metabolizujące je do fragmentów preamyloidu [17].

Poza strukturą włóknkową, której matrycą są łańcuchy lekkie immunoglobulin w skład amyloidu wchodzi również inne elementy, takie jak: osoczowe białko amyloidu P – SAP (ang. serum amyloid P), glikozaminoglikany oraz apolipoproteiny E i J [2].

Deponowanie złogów amyloidu prowadzi do dysfunkcji strukturalnej i czynnościowej zajętego narządu. Brak lub niewielka reakcja narządu na obecność złogów amyloidu tłumaczy brak korelacji pomiędzy liczbą deponowanych złogów a stopniem czynnościowego uszkodzenia narządu [47]. W pracach eksperymentalnych *in vitro* wykazano ponadto bezpośredni wpływ cytotoksyczny prekursorów amyloidu na komórki i tkanki docelowe jak również stwierdzono poprawę funkcji narządów po leczeniu hamującym wytwarzanie tych prekursorów [4, 8, 39, 48].

Do rozwoju AL amyloidozy predysponują również niektóre mutacje genetyczne. U chorych na AL amyloidozę stwierdzono obecność mutacji genowych o typie translokacji 14q oraz 13q. Mutacje te są typowe dla całej grupy dyskrazji komórek plazmatycznych [18].

OBRAZ KLINICZNY

Kliniczne podejrzenie AL amyloidozy budzą chorzy, u których występuje białko monoklonalne w surowicy i/lub moczu oraz występują objawy kliniczne zależne od deponowania amyloidu w sercu, obwodowym układzie nerwowym, przewodzie pokarmowym i nerkach. Spośród najczęściej występujących objawów klinicznych wymienia się: zespół nerczycowy z lub bez niewydolności nerek, zastoinową niewydolność serca, neuropatię czuciowo-ruchową i/lub autonomiczną oraz hepatomegalię. Białko Bence-Jonesa jest obecne w 60% wszystkich przypadków amyloidozy AL. Natomiast wśród objawów ogólnych dominuje zmęczenie i utrata masy ciała. Zastoinowa niewydolność serca wynikająca z zajęcia układu sercowo-naczyniowego jest jedną z głównych przyczyn zgonu u chorych na AL amyloidozę [47].

Zajęcie nerek, jako objaw dominujący, występuje u 1/3 chorych na AL amyloidozę i przebiega pod postacią białkomoczu lub pełnobjawowego zespołu nerczycowego oraz niewydolności nerek, przy czym rzadziej niż w amyloidozie AA dochodzi do szybkiego postępu niewydolności nerek, wymagającej leczenia nerkozastępczego. Obrzękom obwodowym lub przesiękom do jam ciała towarzyszy hipotonia ortostatyczna, jako objaw neuropatii autonomicznej i/lub zastoinowej niewydolności serca.

Taki zespół objawów wskazuje na konieczność bardzo ostrożnego stosowania leków moczopędnych, gdyż na skutek zmniejszenia wolemii łatwo dochodzi do nasilenia hipotonii oraz progresji niewydolności nerek [47]. Dotychczas uważano, że w przebiegu AL amyloidozy, której istotą jest deponowanie złogów w narządach, nerki ulegają powiększeniu. Jednak w badaniu ultrasonograficznym wykazano, że

wielkość nerek z potwierdzoną histologicznie obecnością amyloidu jest prawidłowa [10].

Amyloidoza serca jako objaw dominujący występuje u 20% chorych w momencie rozpoznania choroby. Do charakterystycznych objawów należą: niski woltaż zespołów QRS w badaniu elektrokardiograficznym oraz objawy zastoinowej niewydolności serca i zespołu małego rzutu. Kardiomiopatia w przebiegu AL amyloidozy ma charakter restrykcyjny, co sprawia, że wielkość sylwetki serca w badaniu radiologicznym może być prawidłowa. Badanie echokardiograficzne wykazuje pogrubienie i charakterystyczne dla amyloidozy „ziarniste świecenie” ścian serca, będące obrazem nacieków amyloidu.

Nagła śmierć sercowa u chorych na AL amyloidozę występuje znacznie częściej w przebiegu rozkojarzenia elektryczno-mechanicznego niż z powodu tachyarytmii komorowych [11].

Polineuropatia obwodowa w przebiegu amyloidozy objawia się najczęściej osłabieniem mięśni, drętwieniami i parastezjami. Polineuropatia czuciowa jest obserwowana częściej niż neuropatia ruchowa, ma charakter symetryczny i dotyczy kończyn dolnych. Neuropatia autonomiczna często towarzyszy polineuropatii obwodowej wywołując hipotonię ortostatyczną, impotencję oraz zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego i pęcherza moczowego [40].

Zajęcie przewodu pokarmowego może mieć charakter miejscowy lub rozlany. Do najczęstszych objawów zalicza się: powiększenie języka (objaw patognomoniczny) i wątroby, zaburzenia perystaltyki jelit oraz zespół złego wchłaniania.

Istotnym problemem klinicznym w przebiegu AL amyloidozy są zaburzenia hemostazy i predyspozycja do nadmiernych krwawień. Przyczyną powikłań krwotocznych jest nie tylko kruchość naczyń krwionośnych, wynikająca z deponowania amyloidu w ścianach naczyń, lecz również nieprawidłowa struktura skrzepu. Za zaburzenia krzepnięcia krwi odpowiedzialny jest niedobór czynnika X wynikający z jego wiązania przez amyloid w wątrobie i śledzionie oraz zmniejszona synteza czynników krzepnięcia przez wątrobę [46].

W roku 2005 Gertz *i wsp.* wprowadzili ujednoczone kryteria zajęcia narządowego w AL amyloidozie [47]. Kryteria te przedstawiono w tabeli 1.

Postać uogólnioną AL amyloidozy należy różnicować z postacią zlokalizowaną, ograniczoną do pojedynczego narządu, takiego jak: moczowód, pęcherz moczowy, płuca, oskrzela, tchawica czy skóra. W odróżnieniu od postaci uogólnionej postać zlokalizowana ma łagodny przebieg i wymaga wyłącznie objawowego leczenia miejscowego, bez układowej chemioterapii [6, 9, 30].

POSTĘPY DIAGNOSTYKI

Podejrzenie kliniczne AL amyloidozy powinno być udokumentowane badaniem biopsyjnym w celu potwierdzenia obecności i określenia typu amyloidu. Ponadto należy określić zaawansowanie narządowe procesu chorobowego oraz rozpoznać typ dyskrazji komórek plazmatycznych, głównie aby wykluczyć szpiczaka mnogiego. Badania te obejmują ocenę histologiczną i immunohistochemiczną bioptatu narządu, biopsję szpiku, elektroforezę i immunofiksację surowicy i moczu, ocenę ilościową łańcuchów lekkich w surowicy oraz, w wątpliwych przypadkach, analizę DNA i sekwencjonowanie białek włókien amyloidu.

Badanie histologiczne bioptatu z barwieniem czerwienią Kongo oraz tioflawiną jest podstawową metodą diagnostyczną. Dodatni wynik barwienia szpiku kostnego na obec-

Tabela 1. Kryteria zajęcia narządowego: biopsja zajętego narządu lub biopsja innego dostępnego narządu* według Gertza i wsp. [13]
Table 1. Criteria of organ involvement: biopsy of affected organ or biopsy of alternate available organ* according to Gertz et al. [13]

Narząd / Organ	Kryteria / Criteria
Nerki	Białkomocz >0,5 g/dobę (głównie albuminuria)
Serce (ECHO)	Grubość ściany serca >12 mm, przy braku innych przyczyn kardiologicznych
Wątroba	Wielkość wątroby >15 cm bez towarzyszącej niewydolności serca lub stężenie fosfatazy zasadowej >1,5 górnej granicy normy
Obwodowy układ nerwowy	Klinicznie: symetryczna, czuciowo-ruchowa obwodowa neuropatia kończyn dolnych
Autonomiczny układ nerwowy	Zaburzenia perystaltyki żołądka; pseudozaparcia, zaburzenia mikcji (po wykluczeniu przyczyn organicznych)
Przewód pokarmowy	Potwierdzenie w badaniu biopsyjnym + objawy kliniczne
Płuca	Potwierdzenie w badaniu biopsyjnym + objawy kliniczne Zmiany śródmiąższowe płuc w badaniu radiologicznym
Tkanki miękkie	Powiększenie języka Artropatia Chromanie przestankowe, związane z obecnością złogów amyloidu w naczyniach Zmiany skórne Miopatia w biopsji lub powiększenie węzłów chłonnych Zespół cieśni nadgarstka

*Inne narządy dostępne do histologicznego potwierdzenia amyloidozę: tkanka tłuszczowa brzucha, ślinianka, odbytnica lub dziąsło.

ność amyloidu wskazuje na istotne podejrzenie AL amyloidozę. Czulość diagnostyczna badania histologicznego zależy od miejsca pobrania biopsji. Największą częstość wyników pozytywnych wykazuje biopsja nerki lub wątroby (90%). Wysoką skuteczność osiągają również mniej inwazyjne procedury, takie jak: biopsja tkanki tłuszczowej brzucha (60-80%), odbytnicy (50-70%), szpiku kostnego (50-60%) lub skóry (70-80%) [27]. Dostępność i łatwość przeprowadzenia biopsji tkanki tłuszczowej brzucha oraz stosunkowo wysoka czulość diagnostyczna tej metody wskazują, że w wielu ośrodkach jest to metoda z wyboru dla histologicznego potwierdzenia amyloidozę [21].

Badania histochemiczne mają niewielką czulość, gdyż wykazują obecność łańcuchów lekkich u mniej niż połowy chorych na AL amyloidozę. Przyczyną tego jest włóknikowa struktura amyloidu, w której ukryte są epitopy łańcuchów lekkich rozpoznawane przez swoiste surowice. Również dodatni wynik badania immunofluorescencyjnego, mimo stwierdzenia obecności białka monoklonalnego, nie stanowi ostatecznego potwierdzenia rozpoznania AL amyloidozę, gdyż liczne są przypadki dziedzicznej amyloidozę, mogącej współistnieć z gammapatią monoklonalną o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) [32]. W tych przypadkach niezbędne jest uzupełnienie diagnostyki o sekwencjonowanie włókien amyloidu oraz badanie DNA, jak również o scyntyografię przy użyciu znakowanego izotopowo składnika P amyloidu [20]. Scyntygrafia z użyciem osoczowego składnika amyloidu P (SAP) znakowanego ¹²⁵I jest wykorzystywana nie tylko w diagnostyce AL amyloidozę, lecz również pozwala na ocenę skuteczności leczenia [24]. Z uwagi na obecność dużej ilości krwi w jamach serca, która zafałszowuje wynik, badanie to ma ograniczoną wartość w rozpoznawaniu amyloidozę serca [19]. W trudnych przypadkach diagnostycznych niezbędne jest kierowanie chorych do uznanych ośrodków referencyjnych.

Wykazanie obecności białka monoklonalnego znacząco przybliżyło rozpoznanie AL amyloidozę, jednak nie stanowi jej potwierdzenia. Z uwagi na małe stężenie białka monoklo-

nalnego standardowa elektroforeza w połowie przypadków daje wyniki fałszywie ujemne. Uzupełnienie jej o immunofiksację zwiększa czulość rozpoznania do 80% przypadków. Obecnie najbardziej czułym testem diagnostycznym jest ilościowa ocena wolnych łańcuchów lekkich w surowicy w teście FLCs ang. (ang. serum free light chain). Test ten ocenia ilościowo stężenie łańcuchów lekkich κ i λ oraz ich stosunek [3]. Podwyższone stężenie wolnych łańcuchów lekkich κ lub λ oraz nieprawidłowy ich stosunek stwierdzono w 98% przypadków chorych na AL amyloidozę [33]. Niestety test wykazuje małą swoistość, gdyż daje wyniki pozytywne w większości przypadków dyskrazji innego typu [47]. Prawidłowy stosunek łańcuchów κ/λ w surowicy w teście FLC wynosi 0,26-1,65 [1, 25].

OBRAZ MORFOLOGICZNY ZAJĘCIA NEREK W PRZEBIEGU AL AMYLOIDOZY

Złogi amyloidu mogą występować w obrębie wszystkich struktur nerkowych, jednak najbardziej typową lokalizacją są kłębuszki nerkowe. W mikroskopie świetlnym białko amyloidu ma charakter amorficznych, PAS-ujemnych złogów, występujących najczęściej w mezangium i pętłach naczyń. Deponowanie amyloidu w śródmiąższu powoduje jego włóknienie z zanikiem cewek. Badanie immunohistochemiczne nie wykazuje obecności złogów immunoglobulin, komplementu czy fibrynogenu, natomiast mogą być obecne łańcuchy lekkie immunoglobulin. W mikroskopie elektronowym amyloid składa się z nierozgałęzionych włókien o średnicy 7,5-10 nm, ułożonych losowo w nieuporządkowaną strukturę. Ocena w mikroskopie elektronowym pozwala odróżnić AL amyloidozę od glomerulopatii włóknikowej, w której włókna są większe (średnica 15-20 nm) [7].

KORELACJA KLINICZNO-MORFOLOGICZNA ZAJĘCIA NEREK W AL AMYLOIDOZIE

Nie wykazano bezpośredniego związku klinicznego pomiędzy nasileniem złogów amyloidu w biopsji nerki a wielkością białkomoczu lub stopniem zmniejszenia filtracji kłębuszkowej nerek. Deponowanie amyloidu w kłębuszkach nerkowych objawia się białkomoczem, często o charakterze białkomoczu nerczycowego i dotyczy 75% chorych na AL amyloidozę [44]. Osad moczu jest zwykle prawidłowy, a stężenie kreatyniny prawidłowe lub nieznacznie podwyższone. W przypadku dominującej lokalizacji amyloidu w śródmiąższu nerek lub naczyniach białkomocz nie przekracza wartości 3,0 g/dobę, natomiast w obrazie klinicznym zwraca uwagę postępujące zmniejszenie filtracji kłębuszkowej nerek. Opiswane są również przypadki moczołki prostej nerkowej wywołanej uszkodzeniem cewek zbiorczych przez złogi amyloidu oraz zespół Fanconiego wskutek dysfunkcji cewek proksymalnych [5, 41].

ROKOWANIE I CZYNNIKI PROGNOZYSTYCZNE

Rokowanie w przebiegu AL amyloidozę jest poważne. Średni czas przeżycia zwłaszcza w przypadkach nieleczonych wynosi 1-2 lata.

Do czynników rokowniczo niekorzystnych zalicza się: zajęcie serca (średni czas przeżycia 6 miesięcy), masywne depozyty amyloidu w scyntyigrafii SAP, neuropatię autonomiczną, zajęcie wątroby z hiperbilirubinemią, brak remisji choroby po chemioterapii oraz związek AL amyloidozę ze szpiczakiem mnogim [47].

Do biochemicznych niekorzystnych czynników prognostycznych zalicza się: podwyższone stężenie β_2 -mikroglobuliny w surowicy, podwyższone stężenie troponiny T oraz N-końcowego fragmentu pro-BNP (NT-pro-BNP), jako czynników ryzyka powikłań kardiologicznych.

Wykazano, że NT-pro-BNP stanowi bardzo silny czynnik prognostyczny AL amyloidozy, przy czym prawidłowe stężenie praktycznie wyklucza amyloidozę serca [15]. Również reakcja na chemioterapię i obniżenie stężenia łańcuchów lekkich >50% w teście FLCs wiąże się ze znamienne dłuższym czasem przeżycia [33].

POSTĘPY LECZENIA

Celem leczenia jest remisja dyskracji plazmocytów bądź zahamowanie progresji oraz leczenie wspomagające funkcję narządów zajętych przez AL amyloidozę. Leczenie ukierunkowane na zahamowanie odkładania lub usuwanie wcześniej zdeponowanych złogów amyloidu ma nadal charakter eksperymentalny i nie jest dostępne w praktyce klinicznej. Zahamowanie wytwarzania łańcuchów lekkich pozwala na uzyskanie regresji zmian narządowych, choć nie są poznane mechanizmy usuwania złogów.

Schematy lecznicze są zbliżone do schematów stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego. W AL amyloidozie poprawa po leczeniu widoczna jest późno, często wiele miesięcy po skutecznym zahamowaniu wytwarzania łańcuchów lekkich przez patologiczny klon plazmocytów. Z uwagi na często wielonarządową lokalizację depozytów amyloidu agresywna chemioterapia wiąże się z większym ryzykiem toksyczności leczenia niż u chorych na szpiczaka mnogiego.

W roku 2005 opublikowano międzynarodowe kryteria odpowiedzi na leczenie [13]. Dotyczą one zarówno kryteriów hematologicznych progresji, regresji lub stabilizacji choroby, jak też progresji i regresji narządowej AL amyloidozy. Kryteria te przedstawiono w tabelach 2 i 3.

CHEMIOTERAPIA STOSOWANA W LECZENIU AL AMYLOIDOZY

Chemioterapia niskodawkowa

Stosowany jest tu melfalan lub cyklofosfamid z lub bez prednizonu. Średni czas przeżycia chorych leczonych konwencjonalnym schematem melfalan z prednizonem wynosi 18 miesięcy. Odpowiedź kliniczną mierzoną na podstawie zmniejszenia stężenia białka monoklonalnego we krwi i moczu oraz poprawą czynnościową zajętych narządów uzyskuje się u 20-30% chorych średnio po 12-miesięcznym leczeniu [29]. Schemat ten zalecany jest dla chorych z przeciwwskazaniami do terapii średnio- i wysokodawkowej. Schematy wielolekowe VBMCP złożone z winkrystyny, karmustyny, melfalanu, cyklofosfamidu i prednizonu nie wykazały większej skuteczności od schematów jednolekowych [16]. Dołączenie kolchicynu nie poprawia skuteczności leczenia, wobec czego nie jest ona zalecana w AL amyloidozie [29].

Chemioterapia średniodawkowa

Schemat ten obejmuje comiesięczne kursy VAD (winkrystyna, adryamycyna, deksametazon). Schemat VAD ma pewne ograniczenia wynikające z neurotoksycznego działania winkrystyny oraz kardiotoxyczności adryamycyny, dlatego powinien być stosowany jako leczenie pierwszego wyboru u chorych powyżej 70 roku życia, bez objawów niewydolności serca oraz neuropatii obwodowej i autonomicznej. W przypadku przeciwwskazań do VAD zalecane jest leczenie melfalanem w połączeniu z deksametazonem. Stosując taki schemat w grupie 46 chorych na AL amyloidozę odpowiedź hematologiczną osiągnięto u 67% (31/46) średnio po 4,5 miesiącach leczenia, u 48% (22/46) poprawę funkcji zajętych narządów, natomiast śmiertelność zależna od terapii wyniosła zaledwie 4% [36].

Tabela 2. Kryteria hematologiczne odpowiedzi na leczenie według Gertza i wsp. [13]

Table 2. Criteria of hematologic response to treatment according to Gertz et al. [13]

Odpowiedź / Response	Kryteria / Criteria
Pełna	Brak białka monoklonalnego w surowicy lub moczu w badaniu metodą immunofiksacji Prawidłowy stosunek wolnych łańcuchów κ/λ w badaniu FLC Plazmocyty w szpiku <5%
Częściowa	Jeśli stężenie białka monoklonalnego w surowicy >0,5 g/dl → 50% zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej Jeśli wydalanie łańcuchów lekkich w moczu >100 mg/dobę i obecny pik w proteinogramie → 50% zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej Jeśli stężenie łańcuchów lekkich >10 mg/dl (100 mg/l) → 50% zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej
Progresja	Jeśli odpowiedź pełna → obecność białka monoklonalnego w surowicy lub nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów κ/λ (stężenie łańcuchów lekkich musi być dwukrotnie podwyższone) Jeśli odpowiedź częściowa, lub stabilizacja → 50% zwiększenie stężenia białka monoklonalnego w surowicy do >0,5 g/dl lub 50% zwiększenie stężenia białka monoklonalnego w moczu do >200 mg/dobę; widoczny pik białka monoklonalnego w proteinogramie Zwiększenie stężenia łańcuchów lekkich o 50% do >10 mg/dl (100 mg/l)
Stabilizacja	Brak kryteriów progresji lub odpowiedzi pełnej bądź częściowej

Tabela 3. Kryteria progresji i odpowiedzi narządowej w AL amyloidzie według Gertza i wsp. [13]

Table 3. Criteria of organ progression and organ response in AL amyloidosis acc to Gertz et al. [13]

Narząd/ Organ	Kryteria odpowiedzi na leczenie Criteria of treatment response	Kryteria progresji narządowej Criteria of organ progression
Serce	Zmniejszenie grubości przegrody międzykomorowej serca o 2 mm; poprawa frakcji wyrzutowej serca o 20% Zmniejszenie minimum o 2 klasy NYHA bez potrzeby zwiększenia liczby/dawkę leków moczopędnych bez zwiększenia grubości ścian serca	Zwiększenie grubości przegrody międzykomorowej o 2 mm w odniesieniu do badania początkowego Zwiększenie o 1 klasę NYHA ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej serca minimum o 10%
Nerki	Zmniejszenie o 50% (co najmniej 0,5 g/dobę) wydalania dobowego białka (jeśli początkowe wydalanie białka wynosiło >0,5 g/dobę) Stężenie kreatyniny lub klirens kreatyniny stabilne lub zmiana poniżej 25% wobec wartości początkowej	Zwiększenie o 50% (co najmniej 1 g/dobę) wydalania dobowego białka do co najmniej 1,0 g/dobę lub zmiana stężenia lub klirensu kreatyniny >25% wobec wartości początkowej
Wątroba	Zmniejszenie stężenia fosfatazy alkalicznej o 50% w stosunku do wartości początkowej Zmniejszenie wielkości wątroby o co najmniej 2 cm	Zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej o 50% w stosunku do wartości początkowej
Układ nerwowy	Poprawa przewodnictwa nerwowego w elektromiografii	Postępująca neuropatia w badaniu elektromiograficznym lub wydłużenie przewodnictwa nerwowego

Chemioterapia wysokodawkowa

Schemat ten obejmuje stosowanie melfalanu w dawce 100-200 mg/m² – HDM (ang. high dose melphalan) u chorych z nawrotem choroby po wcześniejszej chemioterapii niskodaw-

kowej. U chorych kwalifikowanych do autotransplantacji szpiku niezbędne jest przeprowadzenie mobilizacji komórek macierzystych przed rozpoczęciem leczenia.

Najskuteczniejszą metodą leczenia AL amyloidozy jest chemioterapia wysokodawkowa HDM z przeszczepem autologicznym komórek macierzystych krwi obwodowej – PBSCT- (ang. peripheral blood stem cell transplantation). Pełną remisję hematologiczną osiąga 25-83% chorych, co znacząco przewyższa skuteczność schematu melfalanu z prednizonem. Niestety pewnym ograniczeniem jest stosunkowo duża śmiertelność zależna od procedury przeszczepu u chorych na AL amyloidozę (15-40%) w porównaniu z chorymi na szpiczaka mnogiego (<5%).

Kryteria kwalifikujące do tej metody leczenia obejmują: chorych niskiego ryzyka, bez zajęcia serca, z zajęciem maksymalnie 2 narządów i filtracją kłębuszkową nerek GFR >50 ml/min, przy braku odpowiedzi na leczenie lub szybkim nawrocie po leczeniu VAD lub innej terapii pierwszego wyboru. Podjęcie leczenia PBSCT dyskwalifikują: wiek powyżej 50 roku życia, niewydolność nerek wymagająca dializoterapii, objawy amyloidozy serca, neuropatii autonomicznej oraz amyloidozy przewodu pokarmowego z przebyłym krwawieniem w wywiadzie. Kryteria te, opracowane przez UK Myeloma Forum, wskazują, że tylko wybrana grupa chorych z niewielkim zaawansowaniem narządowym AL amyloidozy może być kwalifikowana do tej formy leczenia [47].

Odmienne kryteria kwalifikujące do procedury HDM/PBSCT są stosowane w Stanach Zjednoczonych i obejmują: wiek od 18 do 80 lat, potwierdzenie rozpoznania amyloidozy i dyskrazji komórek plazmatycznych, wartość frakcji wyrzutowej lewej komory serca >40%, saturacja krwi >95% przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym oraz skurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej >90 mm Hg. Niewydolność nerek i dializoterapia nie stanowią tu przeciwwskazania do przeszczepienia komórek macierzystych.

W pracy *Skinnera* i wsp. spośród 701 chorych na AL amyloidozę do leczenia według schematu HDM/PBSCT zgodnie z przedstawionymi kryteriami zakwalifikowano łącznie 394 chorych (56%), z czego 312 poddano procedurze autotransplantacji szpiku. Średni czas przeżycia wyniósł 4,6 lat, przy czym pełną remisję hematologiczną po roku leczenia osiągnięto u 40% chorych. Uzyskano również znamienne poprawę funkcji zajętych narządów, natomiast śmiertelność zależna od terapii wynosiła 13% (100 dni) i była wyższa w przypadku chorych na amyloidozę serca [45].

W pracy *Leunga* i wsp. z ośrodka Mayo Rochester w Stanach Zjednoczonych w grupie 105 chorych poddanych leczeniu według schematu HDM/PBSCT remisję nefrologiczną, określaną jako zmniejszenie białkomoczu o 50% oraz pogorszenie czynności nerek nie większe niż 25% w stosunku do wartości początkowej, uzyskano u 58 chorych (60,3%). Remisja nefrologiczna korelowała znamienne z remisją hematologiczną i czasem przeżycia [34].

Talidomid stosowany w monoterapii w leczeniu szpiczaka mnogiego jest lekiem źle tolerowanym w grupie chorych na AL amyloidozę. Do najczęściej występujących powikłań należą: zmęczenie, obrzęki, zaparcia, neuropatia, bradykardia i powikłania zakrzepowe. Lek może być stosowany w terapii drugiego wyboru u chorych z nawrotem choroby po nieskutecznej chemioterapii pierwszego wyboru. Należy podkreślić, że zarówno odpowiedź hematologiczna i narządowa, jak i częstość występowania działań niepożądanych koreluje bezpośrednio z dawką leku. Połączenie talidomidu z deksametazonem pozwala na uzyskanie remisji hematologicznej choroby u 48% chorych, natomiast odpowiedź narządowa obserwowana jest tylko u 26% leczonych przy znacznej częstości działań niepożądanych dotyczącej 65% leczonych [37].

NOWE METODY LECZENIA AL AMYLOIDOZY

Badania nowego analogu talidomidu – lenalidomidu stosowanego w połączeniu z deksametazonem wskazują na jego

Tabela 4. Leczenie wspomagające u chorych na AL amyloidozę
Table 4. Supportive therapy in patients with AL amyloidosis

Objawy / Symptoms	Leczenie / Treatment
Zespół nerczycowy, niewydolność nerek	– ograniczenie spożycia soli, – diuretyki pętlowe, – tiazdy, spironolakton, – ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny II, – statyny, – dializoterapia, – transplantacja nerek – w wybranych przypadkach
Niewydolność serca	– ograniczenie spożycia soli, – diuretyki pętlowe, spironolakton, – ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny II, – przeciwwskazane: Ca-blokery, β-blokery oraz digoksyna
Hipotonia ortostatyczna	– pończochy uciskowe, – midodryna, – fludrokortyzon – ostrożnie w wybranych przypadkach
Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego	– oktreotyd, – cisapryd, metoklopramid – jeśli wyniszczenie – żywienie pozajelitowe

większą skuteczność w porównaniu z talidomidem. Odpowiedź hematologiczną uzyskano u 67% (16/24) chorych, jednak obserwowano równocześnie pogorszenie czynności nerek i zwiększenie stężenia kreatyniny u 59% chorych [43].

Nową opcją terapeutyczną w leczeniu AL amyloidozy są leki zmniejszające agregację włókien i stymulujące resorpcję amyloidu. Takie działanie *in vivo* wykazuje jodowana pochodna doksorubicyny 4-iodo-4-deoxydoxorubicin (IDOX). W badaniach klinicznych przy stosowaniu dawki 15 mg/m² odpowiedź kliniczną uzyskano u 15% chorych [15]. Zastosowanie IDOX po autotransplantacji szpiku stwarza nadzieję na zwiększoną resorpcję amyloidu i poprawę funkcji zajętych narządów. Inną metodą o potencjalnym działaniu anty-amyloidogennym jest usuwanie białka SAP – składnika amyloidu – z krążenia i wtórna jego resorpcja ze złogów tkankowych. Takie działanie wykazuje związek R-1-[6-[R-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid (CPHPC) obecnie w fazie oceny skuteczności klinicznej [38].

Terapia anty-TNF-α z zastosowaniem etanerceptu wykażała poprawę kliniczną u 50% chorych oraz poprawę subiektywną u 88% chorych. Średni czas przeżycia wyniósł 24 miesiące, przy czym był znacząco krótszy u chorych na amyloidozę serca (13 miesięcy) [23]. Immunoterapia z zastosowaniem fragmentów komórek dendrytycznych była przedmiotem badań eksperymentalnych, jednak nie wykazano znacząco korzystnego wpływu tego leczenia na przebieg kliniczny AL amyloidozy [22].

Leczenie wspomagające ukierunkowane jest na leczenie objawów towarzyszących zaburzeniom poszczególnych narządów zajętych przez złogi amyloidu. Ogólne zasady leczenia wspomagającego w zależności od objawów czynnościowych przedstawiono w tabeli 4.

W leczeniu niewydolności nerek i zespołu nerczycowego oraz niewydolności serca należy zwrócić uwagę na ostrożne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny II oraz diuretyków. Wskutek szybkiego odwadniania chorych oraz zmniejszenia ciśnienia tętniczego może bowiem dojść do nasilenia objawów niewydolności serca i pogorszenia funkcji nerek.

PODSUMOWANIE

Późne rozpoznanie AL amyloidozy ogranicza zastosowanie nowych, bardziej skutecznych opcji terapeutycznych. Wczesne rozpoznanie choroby i rozpoczęcie leczenia z przeprowadzeniem procedury PBSCT może znacząco wydłużyć przeżycie. W przypadku znacznego zaawansowania narządowego

AL amyloidozy niezbędne jest prowadzenie dalszych badań klinicznych w celu poprawy rokowania w tej grupie chorych.

PIŚMIENNICTWO

- Abraham R.S., Katzmann J.A., Clark R.J. i wsp.: *Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic evaluation of primary systemic amyloidosis*. Am. J. Clin. Pathol., 2003, 119, 274-278.
- Bellotti V., Merlini G. *Toward understanding the molecular pathogenesis of monoclonal immunoglobulin light-chain deposition*. Nephrol. Dial. Transplant., 1996; 11, 9, 1708-1711.
- Bradwell A., Carr-Smith H.D., Mead G.P. i wsp.: *Highly sensitive automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine*. Clin. Chem., 2001, 47, 673-680.
- Brenner D.A., Jain M., Pimentel D.R. i wsp.: *Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress*. Circ. Res., 2004, 94, 1008-1010.
- Carone F.A., Epstein F.H.: *Nephrogenic diabetes insipidus caused by amyloid disease. Evidence in man of the role of the collecting ducts in concentrating urine*. Am. J. Med., 1960, 29, 539-544.
- Chciałowski A., Zielińska-Krawczyk M., Carewicz R. i wsp.: *Primary tracheobronchial amyloidosis*. Pol. Merk. Lek., 2006, 20, 73-6
- Dember L.M.: *Amyloidosis-associated kidney disease*. J. Am. Soc. Nephrol., 2006, 17, 3458-3471.
- Dember L.M., Sancharawala V., Seldin D.C. i wsp.: *Effect of dose intensive intravenous melphalan and autologous blood stem-cell transplantation on al amyloidosis-associated renal disease*. Ann. Intern. Med., 2001, 134, 746-753.
- Dominguez S., Wienberg P., Claros P. i wsp.: *Primary localized nasopharyngeal amyloidosis. A case report*. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., 1996, 36, 61-67.
- Ekelund L.: *Radiographic findings in renal amyloidosis*. Am. J. Roentgenol., 1977, 129, 851-853.
- Falk R.H.: *Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses*. Circulation, 2005, 112, 2047-2060.
- Gertz M.A.: *Amyloidosis and Waldenström's Macroglobulinemia*. Hematology, 1999, 339-347.
- Gertz M.A., Comenzo R., Falk R.H.: *Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis*. Am. J. Hematol., 2005, 79:319-328.
- Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A. i wsp.: *A multicenter phase II trial of 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin (IDOX) in primary amyloidosis (AL)*. Amyloid 2002; 9, 24-30.
- Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A. i wsp.: *Amyloidosis*. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2005;18(4), 709-727.
- Gertz M.A., Lacy M.Q., Lust J.A. i wsp.: *Prospective randomised trial of melphalan and prednisone versus vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of primary systemic amyloidosis*. J. Clin. Oncol., 1999, 17, 262-267.
- Glennier G.G.: *Amyloid deposits and amyloidosis. The β -fibrilloses*. N. Eng. J. Med., 1980, 302: 1283-1292.
- Harrison C.J., Mazzullo H., Ross F.M. i wsp.: *Translocations of 14q32 and deletions of 13q14 are common chromosomal abnormalities in systemic amyloidosis*. Br. J. Haematol., 117, 427-435.
- Hawkins P.N.: *Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis*. Curr. Opin. Nephrol. Hyperten., 2002, 11, 649-655.
- Hawkins P.N., Pepys M.B.: *Imaging amyloidosis with radiolabelled SAP*. Eur. J. Nucl. Med., 1995, 22, 595-599.
- Hazenber B.P.C., van Gameren I.I., Bijzet J. i wsp.: *Diagnostic and therapeutic approach of systemic amyloidosis*. Neth. J. Med., 2004, 62, 4, 121-128.
- Hrcnc R., Wall J., Wolfenbarger D.A. i wsp.: *Antibody-mediated resolution of light chain-associated amyloid deposits*. Am. J. Pathol., 2000; 157, 1239-1246.
- Hussein M.A., Juturi J.V., Rybicki L. i wsp.: *Etanercept therapy in patients with advanced primary amyloidosis*. Med. Oncol., 2003; 20, 283-290.
- Jager P.L., Hazenber B.P.C., Franssen E.J.F. i wsp.: *Kinetic studies with iodine-123-labeled serum amyloid P component in patients with systemic AA and AL amyloidosis and assessment of clinical value*. J. Nucl. Med., 1998; 39, 699-706.
- Katzmann J.A., Clark R.J., Abraham R.S. i wsp.: *Serum reference intervals and diagnostic ranges for free κ and free λ immunoglobulin light chains: Relative sensitivity for detection of monoclonal light chains*. Clin. Chem., 2002, 48, 1437-1444.
- Keeling J., Teng J., Herrera G.A.: *AL-amyloidosis and light chain deposition disease light chains induce divergent phenotypic transformations of human mesangial cells*. Lab. Invest., 2004, 84, 1322-1338.
- Kyle R.A.: *Diagnosis of primary (AL) and secondary (AA) amyloidosis*. www.uptodate.com, vol. 12, No 4.
- Kyle R.A. Gertz M.A.: *Primary systemic amyloidosis: Clinical and laboratory features in 474 cases*. Semin. Hematol., 1995, 32, 45-49.
- Kyle R.A., Gertz M.A., Greipp P.R. i wsp.: *A trial of three regimens for primary amyloidosis: Colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine*. N. Engl. J. Med., 1997, 336, 1202-1207.
- Kyle R.A., Gertz M.A., Lacy M.Q. i wsp.: *Localized AL amyloidosis of the colon: an unrecognized entity*. Amyloid, 2003, 10, 36-41.
- Kyle R.A., Linos A., Beard C.M. i wsp.: *Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989*. Blood, 1992, 79, 1817-1822.
- Lachmann H.J., Booth D.R., Booth S.E. i wsp.: *Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis*. N. Engl. J. Med., 2002, 346, 23, 1786-1791.
- Lachmann H.J., Gallimore J.R., Gillmore J.D. i wsp.: *Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating immunoglobulin free light chains following chemotherapy*. Br. J. Haematol., 2003, 122, 78-84.
- Leung N., Dispenzieri A., Fervenza F.C. i wsp.: *Renal response after high-dose melphalan and stem cell transplantation is a favorable marker in patients with primary systemic amyloidosis*. Am. J. Kidney Dis., 2005, 46, 270-277.
- Novak L., Cook W.J., Herrera G.A., Sanders P.W.: *AL-amyloidosis is underdiagnosed in renal biopsies*. Nephrol. Dial. Transplant., 2004, 19, 3050-3053.
- Palladini G., Perfetti V., Obici L. i wsp.: *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.
- Palladini G., Perfetti V., Perlini S. i wsp.: *The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL)*. Blood, 2005, 105, 2949-2951.
- Pepys M.B., Herbert J., Hutchinson W.L. i wsp.: *Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis*. Nature, 2002, 417, 254-259.
- Rajkumar S.V., Gertz M.A., Kyle R.A.: *Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma*. Cancer, 1998, 82, 1501-1505.
- Rajkumar S.V., Gertz M.A., Kyle R.A.: *Prognosis of patients with primary systemic amyloidosis who present with dominant neuropathy*. Am. J. Med., 1998, 104, 232-237.
- Rikitake O., Sakemi T., Yoshikawa Y. i wsp.: *Adult Fanconi syndrome in primary amyloidosis with λ light-chain proteinuria*. Jpn. J. Med., 1989, 28, 523-526.
- Sancharawala V.: *Light-Chain (AL) Amyloidosis: Diagnosis and Treatment*. Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2006, 1, 1331-1341.
- Sancharawala V., Wright D.G., Rosenzweig M. i wsp.: *Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial*. Blood, 2007, 109, 2, 492-496.
- Sezer O., Eucker J., Jacob C. i wsp.: *Diagnosis and treatment of AL amyloidosis*. Clin. Nephrol., 2000, 53, 417-23.
- Skinner M., Sancharawala V., Seldin D.C. i wsp.: *High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: An 8-year study*. Ann. Intern. Med., 2004, 140, 85-93.
- Sucker C., Hetzel G.R., Grabensee B. i wsp.: *Amyloidosis and Bleeding: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy*. Am. J. Kidney Dis., 2006, 47, 6, 947-955.
- UK Myeloma Forum AL amyloidosis Guidelines Working Group: *Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis*. United Kingdom Myeloma Forum. Br. J. Haematol., 2004, 125, 6, 681-700.
- Yan S.D., Zhu H., Zhu A. i wsp.: *Receptor-dependent cell stress and amyloid accumulation in systemic amyloidosis*. Nat. Med., 2000, 6, 643-651.

Otrzymano: 15 stycznia 2008 r.

Adres: Grzegorz Żelichowski, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON, 00-909 Warszawa, ul. Szaferów 128, tel.: 022 681 70 43, fax: 022 681 68 11, e-mail: grzegorz@wim.mil.pl