

AMİLOİDOZDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLI

G. Hayri Özsan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Amiloidoz proteinlerin hatalı katlanmaları ve doku organlarda birikmeleri sonucunda ilerleyici organ hasarı ile karakterize kompleks hastalık gurubunu oluşturur. Bu hastalıkların önemli bir kısmında çözünürlük özelliğine sahip olan protein ve peptitlerde çapraz beta süper ikincil yapı oluşumu ve buna bağlı fibriller agregatların oluşumu sözkonusudur (1). Bu fibriller kongo kırmızısını bağlama özelliğine sahiptir ve polarize ışık altında yeşil yansıma verirler (2). Dokularda biriken amiloid proteini doku hasarına neden olur. Günümüzde amiloid birikimine neden olabilecek en azından 28 farklı protein tanımlanmıştır. Bulgular lokalize serebral amiloidozdan sistemik amiloidoza kadar değişen geniş bir spektrum oluşturur (3). Sistemik amiloidozun en sık görülen formu bu yazıda da değineceğimiz hafif zincir amiloidoz (AL amiloidoz) olup insidensi yılda 8.9/1000.000 dur (4).

AL amiloidozda hastaların yaklaşık %70'inde renal tutulum sözkonusu olup nefrotik düzeye ulaşabilen proteinüri görülebilir. Kardiomyopati hastaların %60 kadarında saptanır. Kalp duvarında kalınlaşma, EKG'de hipovoltaj ve perikardial/plevral efüzyon saptanabilir. Kolestatik karaciğer tutulumu hastaların yaklaşık %25'inde, periferik nöropati hastaların yaklaşık %20'sinde ve otonom nöropati hastaların %15'inde saptanabilir. Makroglossi gibi tipik bulgulardan birini içeren yumuşak doku infiltrasyonları hastaların %15'inde gözlenebilirken purpura, periorbital ekimoz gibi kapiller infiltrasyona ait bulgular da hastaların %10'unda saptanabilir (3). Hastalar M protein açısından incelendiklerinde hastaların ancak yarısında serum protein elektroforezinde bulgu saptanabilirken hastaların %40 kadarında sadece

hafif zincir sekresyonu söz konusudur. Tarama için sadece protein elektroforezinin kullanılması yetersiz olup serum protein elektroforezi ile birlikte serum ve idrar immunfiksasyonu ve serbest hafif zincir ölçümlerinin eklenmesi ile M protein saptayabilme oranları %100'lere yaklaşır. Serbest hafif zincirlerin plazma yarı ömrünün kısa olması nedeni ile ölçümleri erken yanıt ve takiplerde önemli bir avantaj sağlayabilir. Hafif zincirlerin klirensinin böbreklerde olması nedeni ile özellikle böbrek yetmezliği olanlarda serbest hafif zincir düzeylerinden çok kappa lambda oranlarının takip edilmesi daha pratiktir (3,5-7).

Amiloidoz düşünülen hastalarda amiloid depozisyonunu göstermek üzere doku biyopsisi yapılmalı ve M protein araştırması yapılmalıdır. M protein varlığında multipl myelom ayırıcı tanısı için kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Kemik iliği biyopsisi aynı zamanda amiloid birikimini göstermek üzere kongo kırmızısı boyamasına da uygun olup hastaların %60'ında pozitiflik gösterilebilir (8). Deri altı yağ dokusundan yapılan örnekleme non-invazif bir yöntem olup hastaların %90'ında amiloid depozisyonu gösterilebilir (9). Eğer deri altı dokusunda negatiflik saptanır ise tükrük bezlerinden yapılacak biyopsi ile hastaların %50'sinde amiloid depolanması gösterilebilir. Yine sonuç elde edilemez ise tutulu organlardan biyopsi örnekleme yapılabilir.

Amiloid birikimi saptanan özellikle ileri yaşlarda olan hastalarda eş zamanlı saptanan M proteinin varlığı mutlaka AL amiloidozun varlığını düşündürmeyebilir. Özellikle MGUS (Önemi ortaya konmamış monoklonal protein varlığı) ile birlikte lokal amiloid birikimi AL amiloidoz ile

karıştırılmamalı ve hastalara gereksiz yere kemoterapi uygulanmamalıdır. Kongo kırmızısı boyası amiloid tipini ayırt edemez ve AL amiloid varlığını göstermek için immunhistokimya da yetersiz kalabilir. İmmun/altın işaretleme teknikleri bu konuda yardımcı olabilse de Doğan ve ark geliştirdiği "lazer mikrodisseksiyon kütle spektrofotometresi" amiloid proteinin tiplemesinde oldukça yardımcı ve spesifik bir testtir (10).

Tedavi

Sistemik kemoterapi

AL Amiloidoz her ne kadar tümör yükü düşük bir hastalık olarak tanımlansa da ortalama yaşam süresi 3.8 yıldır ve hastalığın gidişini belirleyen en önemli faktörlerden biri kardiyak tutulumun varlığıdır. Amiloid proteinlerinin birikimi ile organ doku hasarı arasında direkt bir ilişki söz konusudur. Teorik olarak tedavi mevcut amiloid protein birikimini çözünür hale getirerek dokulardan uzaklaştırılmasını sağlamayı ve amiloid protein sentezinin durdurulmasını hedeflemelidir. Amiloid proteinlerin çözünür hale getirilmesi henüz araştırma aşamasında olup AL amiloidozdaki birikimleri çözünür hale getirmeye yönelik aktif bir çalışma yoktur. AL amiloidoz tedavisinde en etkin yöntem neoplastik klondan yeni amiloid proteinlerin sentezlenmesini önlemeye yönelik sitotoksik tedavilerin kullanılmasıdır. Kemoterapi uygulaması sonrası amiloid birikiminde gerileme olabileceği gösterilmiştir (11). Sonuç olarak erken tanı koymak ve tedaviye zamanında başlamak doku organ hasarlarının daha az olmasına ve gerilemesine, kemoterapiye toleransın daha iyi olmasına ve yan etkilerin az olmasına neden olacaktır.

Sistemik kemoterapi

Myelomada etkinliği gösterilmiş olan melfalan prednizolon kemoterapisinin etkinliği randomize çalışmalarla AL amiloidozda da gösterilmiştir. Buna karşın bu hastalarda hematolojik yanıt gecikmiş olarak elde edilip ortalama yanıt zamanı 7 aydır (12,13). Çoklu ajanlarla yapılan diğer tedavilerin (vinkristin doksorubisin içeren) bu rejime üstünlüğü gösterilememiştir³. Daha yakın zamanlarda prednizolon yerine deksametazon kullanılması (mel Dex) ile daha yüksek hematolojik yanıtların elde edildiği gösterilmiştir (14). Bu tedaviyi alan hastaların uzun süreli izlemlerinde ortanca progresyonsuz sağkalım 3.8 yıl ve ortanca toplam sağkalım 5.1 yıl bulunmuştur (15).

Otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi

Myelomada etkinliği ortaya konan otolog kök hücre nakli amiloidoz hastalarına da uyarlanmış ancak ancak başlangıçta %40'lara varan mortalite hayal kırıklığı yaratmıştır (16). İlerleyen süreç içinde özellikle seçilmiş hastalarda ve deneyimli merkezlerde transplant ilişkili mortalite %7'lere kadar gerilemiştir (Gertz). Uzun süreli izlemlerde de özellikle hematolojik yanıt elde edilen hastalarda ortalama yaşamın 10 yıl üzerinde olabildiği gösterilmiş olup transplantasyonun hastalığın doğal seyrini değiştirebildiği ortaya konmuştur (17). Transplantasyon sonrası daha iyi bir yaşam kalitesi de bu hastalar için önemli bir avantaj olarak görülebilir (3). Özellikle kardiyak tutulum transplant sonuçlarını olumsuz etkilemektedir. Kardiyak tutulum ekokardiografi ile ortaya konabilmekle birlikte özellikle NT-ProBNP ve kardiyak Troponin gibi biyo göstergeler kardiyak tutulumu pratik bir şekilde yansıtabilmekte ve transplant sonuçlarının öngörülmesine yardımcı olabilmektedir. Günümüzde otolog hematopoietik kök hücre nakli özellikle düşük riskli hastalarda uygulanması gereken bir tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir. Düşük riskli hastalar: 65 yaş altı, Troponin <0.06ng/ml, NT-ProBNP <5000ng/ml, performans durumu ECOC 0-2, ejeksiyon fraksiyonu >%45, sistolik kan basıncı > 90mmHg ve CO difüzyon kapasitesi >%50 olarak sıralanabilir (3). Ancak unutulmamalıdır ki hastaların ancak üçte biri ile dörtte biri kadarı transplantasyon için uygun bir aday olabilmektedir. Mayo klinik serisinde 187 kardiyak tutulumu olan hastada uygulanan otolog hematopoietik kök hücre nakli sonuçları cesaret verici bulunmuş olup hastaların %49'unun 52. ayda sağ olduğu saptanmış ve transplant ilişkili ölüm oranı %16 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada çoklu değişken analizinde sadece indirgenmiş doz melfalan daha kısa toplam sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (18). Melfalan dozunda kısıtlamanın olumsuz etkileri daha önce Gertz ve ark tarafından da bildirilmiştir (19). Doz kısıtlamanın olumsuz etkilerinin özellikle hastaların doz kısıtlamasını gerektirecek sorunlarının da birlikte olmasından (çoklu organ tutulumu, düşük performans durumu gibi) kaynaklanıyor olabileceği bildirilmiştir.

Allojeneik transplant

Transplant ilişkili ölüm oranlarındaki yükseklik nedeni ile amiloidoz tedavisinde yeri oldukça sınırlıdır. Özellikle yaşları genç olup yüksek doz melfalan sonrası nüks etmiş hastalarda uygun bir tedavi yaklaşımı olabilir (20).

Yeni ajanlar

Talidomid, bortezomib ve lenalidomid gibi MM tedavisinde önemli yer bulunan ajanlar amiloidoz tedavisinde çalışmalara gerek tek ajan gerekse de kombinasyon tedavileri şeklinde girmiştir. Vaka sayıları çok olmamakla birlikte kombinasyon tedavilerinde yer almaları ile olumlu

sonuçlar gözlenmiş ancak nöropati, kardiyak toksisite hematolojik toksisite gibi önemli sorunlarla da karşılaşmıştır. Özellikle Bortezomib/Dexametazon kombinasyonları ile başarılı sonuçlar tanımlanmıştır. Çoklu tedavi almış hastalarda pomalidomid gibi yeni bir ajanla ümit verebilecek öncül sonuçlar elde edilmiştir (2,3,21).

Kaynaklar

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003;349:583-596.
2. Chee CE, Dispenzieri A, Gertz MA. Amyloidosis and POEMS syndrome. *Expert Opin Pharmacother*;11:1501-1514.
3. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol*;29:1924-1933.
4. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood.* 1992;79:1817-1822.
5. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia.* 2009;23:215-224.
6. Ozsan GH, Dispenzieri A. Serum free light chain analysis in multiple myeloma and plasma cell dyscrasias. *Expert Rev Clin Immunol*;7:65-73.
7. Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem.* 2009;55:499-504.
8. Swan N, Skinner M, O'Hara CJ. Bone marrow core biopsy specimens in AL (primary) amyloidosis. A morphologic and immunohistochemical study of 100 cases. *Am J Clin Pathol.* 2003;120:610-616.
9. van G, II, Hazenberg BP, Bijzet J, van Rijswijk MH. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2015-2021.
10. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR, 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood.* 2009;114:4957-4959.
11. van G, II, van Rijswijk MH, Bijzet J, Vellenga E, Hazenberg BP. Histological regression of amyloid in AL amyloidosis is exclusively seen after normalization of serum free light chain. *Haematologica.* 2009;94:1094-1100.
12. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. 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.
13. Skinner M, Anderson J, Simms R, et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only. *Am J Med.* 1996;100:290-298.
14. 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.
15. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood.* 2007;110:787-788.
16. Moreau P, Leblond V, Bourquelot P, et al. Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients. *Br J Haematol.* 1998;101:766-769.
17. Santhorawala V, Skinner M, Quillen K, Finn KT, Doros G, Seldin DC. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation. *Blood.* 2007;110:3561-3563.
18. Madan S, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. High-dose melphalan and peripheral blood stem cell transplantation for light-chain amyloidosis with cardiac involvement. *Blood*;119:1117-1122.
19. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Risk-adjusted manipulation of melphalan dose before stem cell transplantation in patients with amyloidosis is associated with a lower response rate. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:1025-1031.
20. Schonland SO, Dreger P, de Witte T, Hegenbart U. Current status of hematopoietic cell transplantation in the treatment of systemic amyloid light-chain amyloidosis. *Bone Marrow Transplant*;47:895-905.
21. Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*;2010:287-294.