

Bölüm 28

AMİLOİDOZ

Birsen SAHİP

GİRİŞ

Amiloidoz, dokularda “amiloid” adı verilen polimerik fibril yapısındaki proteinlerin ekstrasellüler birikimi sonucu, biriktiği dokuların yapısını ve fonksiyonunu aşamalı olarak bozan bir hastalıktır. Amiloidin hücreler arasındaki birikimi hücrelerde atrofi ve hücre ölümü ile sonuçlanabilen toksik etkiye sahiptir. Normalde çözünür olan bu fibriller proteinler, fizyolojik ortamda çözünmez ve proteolitik enzimlere direnç gösterir. Bu özellikleri protein katlanma bozukluğuna bağlı gelişmektedir.

En az farklı 31 amiloid öncü proteinin in-vivo amiloid oluşturabildiği gösterilmiştir. Klinik amiloidoz sendromları bu fibril proteinin biyokimyasal yapısına göre tanımlanır. Biriken fibrillerin tipi, lokalizasyonu ve miktarına göre farklı klinik belirtiler gösterir. Amiloid fibriller kritik bir büyüklüğe ulaşırsa çözünmez hale gelir ve ekstrasellüler ortamda birikmeye başlar. Dokuların normal fonksiyonlarını bozacak kadar birikmeye başladığında ise klinik sonuçlar ortaya çıkar. Bu birikimler sistemik ya da lokalize, edinsel ya da kalıtsal, hayatı tehdit eden ya da sadece tesadüfi olabilir. Sistemik amiloidoz hemen her dokuyu tutabilir ve sıklıkla ölümcüldür. Lokalize amiloidozda ise birikimler belirli bir doku ya da organa sınırlıdır. Lokalize amiloid birikimi, Alzheimer hastalığı ve tip 2 diyabetteki gibi yaygın hastalıklarda belirsiz önemi olan patolojik bir işarettir. Klinik temel de sistemik tip bazı immünoisit diskrazileri ile birlikte olursa primer amiloidozis, alttaki kronik bir iltahabi hastalık veya doku hasarlandırıcı olayın sonunda olursa sekonder amiloidozis olarak sınıflandırılır. Ancak günümüzde primer-sekonder amiloidoz terminolojisinin kullanılmasından vazgeçilmiştir. Amiloidozun sınıflandırılması Tablo-1’de özetlenmiştir.

kullanılan tedavilerin kalıtsal amiloidlerin tedavisinde hiçbir rolü yoktur. Bu nedenle kapsamlı bir aile öyküsü ve bu kalıtsal bozuklukların dışlanması önemlidir.

AA amiloidozu: Daha önce sekonder amiloidoz olarak adlandırılan AA amiloidozu, romatoid artrit ve varyantları, bronşektazi, Crohn hastalığı ve diğer inflammatuar barsak hastalıkları, osteomyelit ve ailevi Akdeniz ateşi gibi çeşitli kronik inflammatuar durumların bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. AA amiloidozu ve AL amiloidozu arasındaki ayırım, sekonder amiloidozda görülmeyen bir özellik olan AL amiloidozunda amiloid materyalinin doğrudan incelenmesi üzerine immünoglobulin hafif zincirlerinin tanımlanması esasına dayanarak yapılabilir.

Lokalize amiloidoz: Lokalize amiloidoz, trakeobronşiyal ağaç, idrar yolu veya deri gibi dokularda lokal amiloid birikimleri için kullanılan bir terimdir ve bu birikimler, monoklonal hafif zincir birikimleridir. Ancak altta yatan bir sistemik klonal plazma hücre bozukluğundan kaynaklanmaz. Lokalize amiloidozlu hastalarda sistemik hastalık görülmez(yani kalp, böbrek, karaciğer veya sinir tutulumu).Tedavisinde kemoterapi gerekmez.Lokalize AL amiloidozu en sık üst solunum yollarında (nazofarinks), mesanede, kolonda, ciltte ve tırnaklarda ve orbitada bulunur. Bu hastaların çoğunda amiloid fibrilleri hafif zincir türevi olmasına rağmen serum veya idrarda monoklonal immünoglobulinler bulunmaz.

Sistemik monoklonal immünoglobulin depo hastalıklarının diğer formları: Monoklonal immünoglobulin depo hastalıkları (MIDD), organ hasarına yol açan visseral ve yumuşak dokularda intakt veya fragmente anormal immünoglobulin birikimi ile karakterize bir grup hastalıktır.MIDD lenfoplazmositik neoplazm veya plazma hücresi tarafından sekrete edilen anormal immünoglobulin bileşenleriyle birlikte bir plazma hücre diskrazisidir. Dört ana MIDD grubu vardır:

- AL amiloidozu
- Hafif zincir depo hastalığı
- Hafif ve ağır zincir depo hastalığı
- Ağır zincir depo hastalığı

Bunların tümünde bir monoklonal plazma hücresi proliferatif bozukluğu ve birçoğunda da serumda hafif zincir vardır. Bununla birlikte, sadece AL amiloidozu kongo kırmızısı ile boyanma gösterir.

KAYNAKLAR

1. Fernández de Larrea C, Verga L, Morbini P, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood* 2015; 125:2239.
2. Brambilla F, Lavatelli F, Di Silvestre D, et al. Reliable typing of systemic amyloidoses through proteomic analysis of subcutaneous adipose tissue. *Blood* 2012; 119:1844.
3. Herrera GA, Sanders PW, Reddy BV, et al. Ultrastructural immunolabeling: a unique diagnostic tool in monoclonal light chain-related renal diseases. *Ultrastruct Pathol* 1994; 18:401.

4. Paiva B, Vidriales MB, Pérez JJ, et al. The clinical utility and prognostic value of multiparameter flow cytometry immunophenotyping in light-chain amyloidosis. *Blood* 2011; 117:3613.
5. Joly F, Cohen C, Javaugue V, et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study. *Blood* 2019; 133:576.
6. Gallo G, Wisniewski T, Choi-Miura NH, et al. Potential role of apolipoprotein-E in fibrillogenesis. *Am J Pathol* 1994; 145:526.
7. Kyle RA, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Localized AL amyloidosis of the colon: an unrecognized entity. *Amyloid* 2003; 10:36.
8. Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2018; 2:1046.
9. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32:45.
10. Madan S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Clinical features and treatment response of light chain (AL) amyloidosis diagnosed in patients with previous diagnosis of multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:232.
11. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15:e538.
12. Eder L, Bitterman H. Image in clinical medicine. Amyloid purpura. *N Engl J Med* 2007; 356:2406.
13. Yood RA, Skinner M, Rubinow A, et al. Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis. *JAMA* 1983; 249:1322.
14. Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD, et al. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol* 2000; 110:454.
15. Sucker C, Hetzel GR, Grabensee B, et al. Amyloidosis and bleeding: pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:947.
16. Greipp PR, Kyle RA, Bowie EJ. Factor X deficiency in primary amyloidosis: resolution after splenectomy. *N Engl J Med* 1979; 301:1050.
17. Terrier B, Jaccard A, Harousseau JL, et al. The clinical spectrum of IgM-related amyloidosis: a French nationwide retrospective study of 72 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87:99.
18. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Goodman HJ, et al. AL amyloidosis associated with IgM paraproteinemia: clinical profile and treatment outcome. *Blood* 2008; 112:4009.
19. Sachchithanantham S, Roussel M, Palladini G, et al. European Collaborative Study Defining Clinical Profile Outcomes and Novel Prognostic Criteria in Monoclonal Immunoglobulin M-Related Light Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol* 2016; 34:2037.
20. Sissoko M, Sanchorawala V, Seldin D, et al. Clinical presentation and treatment responses in IgM-related AL amyloidosis. *Amyloid* 2015; 22:229.
21. Gertz MA, Buadi FK, Hayman SR, et al. Immunoglobulin D amyloidosis: a distinct entity. *Blood* 2012; 119:44.
22. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009; 114:4957.
23. Sethi S, Theis JD, Leung N, et al. Mass spectrometry-based proteomic diagnosis of renal immunoglobulin heavy chain amyloidosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2180.
24. Klein CJ, Vrana JA, Theis JD, et al. Mass spectrometric-based proteomic analysis of amyloid neuropathy type in nerve tissue. *Arch Neurol* 2011; 68:195.
25. Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood* 2012; 119:488.
26. Novak L, Cook WJ, Herrera GA, Sanders PW. AL-amyloidosis is underdiagnosed in renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:3050.
27. Anesi E, Palladini G, Perfetti V, et al. Therapeutic advances demand accurate typing of amyloid deposits. *Am J Med* 2001; 111:243.
28. Fonseca R, Ahmann GJ, Jalal SM, et al. Chromosomal abnormalities in systemic amyloidosis. *Br J Haematol* 1998; 103:704.

29. Hayman SR, Bailey RJ, Jalal SM, et al. Translocations involving the immunoglobulin heavy-chain locus are possible early genetic events in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2001; 98:2266.
30. Harrison CJ, Mazzullo H, Ross FM, et al. Translocations of 14q32 and deletions of 13q14 are common chromosomal abnormalities in systemic amyloidosis. *Br J Haematol* 2002; 117:427.
31. Bochtler T, Hegenbart U, Cremer FW, et al. Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability. *Blood* 2008; 111:4700.
32. Bryce AH, Ketterling RP, Gertz MA, et al. Translocation t(11;14) and survival of patients with light chain (AL) amyloidosis. *Haematologica* 2009; 94:380.
33. Bochtler T, Merz M, Hielscher T, et al. Cytogenetic intraclonal heterogeneity of plasma cell dyscrasia in AL amyloidosis as compared with multiple myeloma. *Blood Adv* 2018; 2:2607.
34. 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.
35. 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.
36. Muchtar E, Jevremovic D, Dispenzieri A, et al. The prognostic value of multiparametric flow cytometry in AL amyloidosis at diagnosis and at the end of first-line treatment. *Blood* 2017; 129:82.
37. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ¹²³I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med* 1990; 323:508.
39. Jager PL, Hazenberg BP, Franssen EJ, et al. 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.
40. Tan SY, Pepys MB, Hawkins PN. Treatment of amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:267.
41. Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2015; 168:207.
43. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:3.
44. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016; 91:719.
45. Gertz MA, Kyle RA, Edwards WD. Recognition of congestive heart failure due to senile cardiac amyloidosis. *Biomed Pharmacother* 1989; 43:101.
46. Ng B, Connors LH, Davidoff R, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005; 165:1425.
47. Benson MD, Liepnieks JJ, Kluge-Beckerman B. Hereditary systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood* 2015; 125:3281.
48. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 346:1786.
49. Mahmood S, Bridoux F, Venner CP, et al. Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis: a long-term observational study. *Lancet Haematol* 2015; 2:e241.
50. Guidelines Working Group of UK Myeloma Forum, British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004; 125:681.