



Powikłania autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentki z układową amyloidozą AL

Complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation in a patient with systemic AL amyloidosis

Agnieszka Końska¹, Bartosz Puła¹ , Tomasz Protaziuk², Joanna Sawczuk¹,
 Aleksander Salomon-Perzyński¹, Andrzej Rydzewski², Krzysztof Jamroziak¹ 

¹Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

²Klinika Chorób Wewnętrznych Nefrologii i Transplantologii Klinicznej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

Streszczenie

Amyloidoza łańcuchów lekkich (amyloidoza AL) to wieloukładowa choroba charakteryzująca się odkładaniem w różnych narządach złogów amyloidu powstałego z monoklonalnych łańcuchów lekkich immunoglobulin. Podstawą leczenia przyczynowego amyloidozy AL jest chemioterapia, przy czym wybór schematu leczenia powinien być uzależniony od ryzyka powikłań i zaawansowania choroby. U wybranych pacjentów cechujących się niskim ryzykiem powikłań, w tym szczególnie u chorych bez istotnego zajęcia serca, leczeniem z wyboru jest chemioterapia dużymi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT). Jednak, nawet w przypadku prawidłowej kwalifikacji do procedury auto-HSCT, u pacjentów z amyloidozą AL ryzyko powikłań jest podwyższone w porównaniu z chorymi na szpiczaka plazmocytoowego. W pracy przedstawiono opis przypadku pacjentki z rozpoznaniem amyloidozy AL, u której wystąpiły liczne powikłania po auto-HSCT, w tym kardiologiczne, mimo braku cech zajęcia serca w trakcie kwalifikacji do leczenia.

Słowa kluczowe: amyloidoza AL, działania niepożądane, autoprzeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Hematologia 2020; 11, 1: 50–57

Abstract

Light chain amyloidosis (AL) is a systemic disease characterized by deposition of amyloid built of monoclonal free light chains in various organs. Chemotherapy remains the mainstay of treatment, however its intensity should be adapted to the risk of adverse events and disease stage. In selected patients with low risk of therapy-related complications, especially in those individuals without heart involvement, high-dose melphalan with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is considered the treatment of choice. However, even in properly selected AL amyloidosis patient population auto-HSCT is related to higher risk of adverse events as compared to multiple myeloma. In this paper we report a case of a female AL patient who developed severe complications including cardiac events despite lack of significant signs of heart involvement at treatment initiation.

Key words: AL amyloidosis, adverse events, autologous hematopoietic stem cell transplantation

Hematologia 2020; 11, 1: 50–57

Układowa amyloidozą łańcuchów lekkich (amyloidozą AL [*light chain amyloidosis*]) to zwykle wielonarządowa choroba spowodowana odkładaniem się amyloidu zbudowanego z monoklonalnych immunoglobulin wytwarzanych przez nowotworowy rozrost plazmocyty. W amyloidozie AL białko immunoglobulinowe, najczęściej pod postacią fragmentów wolnych łańcuchów lekkich typu lambda, przyjmuje formę włókienek amyloidowych, które następnie tworzą strukturę białkową typu beta. Taka przestrzenna konformacja białkowa jest oporna na działanie enzymów proteolitycznych organizmu, co prowadzi do tworzenia złogów w przestrzeni pozakomórkowej tkanek, powodując stopniowe upośledzenia funkcji zajętych narządów, najczęściej serca i nerek [1, 2].

Podstawą rozpoznania amyloidozy AL jest wykazanie złogów amyloidu zbudowanych z lekkich łańcuchów immunoglobulinowych w przestrzeni międzykomórkowej tkanek [2, 3]. Zachorowalność na amyloidozę AL ocenia się na 5–10 przypadków/100 tys. osób rocznie, jednak z powodu niespecyficznych objawów klinicznych wielu chorych pozostaje niezdiagnozowanych [2, 4]. Mediana wieku rozpoznania wynosi 64 lata, lecz tylko u około 5% pacjentów choroba jest rozpoznawana przed 40. rokiem życia [1]. Mężczyźni chorują około 2-krotnie częściej niż kobiety [5]. Ponieważ wciąż nie opracowano skutecznych metod usuwania złogów

amyloidu, podstawą leczenia tej choroby pozostaje chemioterapia, która ma doprowadzić do niszczenia klonalnych plazmocyty i w konsekwencji ograniczenia produkcji prekursorów amyloidu. Takie działanie zapobiega dalszej progresji choroby, a u wielu chorych umożliwia również poprawę funkcji zajętych narządów, czyli uzyskanie tak zwanych odpowiedzi narządowych.

Jedną z najskuteczniejszych metod chemioterapii w amyloidozie AL jest terapia dużymi dawkami melfalanu (HD-Mel, *high-dose melphalan*) wspomagana autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Ze względu na zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych w tej grupie chorych intensywność leczenia powinna być dostosowana do stanu ogólnego pacjenta oraz zaawansowania choroby, ze szczególnym uwzględnieniem zajęcia poszczególnych narządów. W 2004 roku w *Mayo Clinic* opracowano skalę pozwalającą ocenić stopień zaawansowania choroby (tab. 1) oraz umożliwiającą wstępną kwalifikację chorych do intensywnego leczenia z konsolidacją auto-HSCT [6]. W 2012 roku skalę tę zmodyfikowano (tab. 2) [7].

Intensywne podejście terapeutyczne polegające na wykonaniu auto-HSCT pozwala na uzyskanie odsetka 10-letnich przeżyć w wysokości 53% u chorych osiągających całkowitą remisję

Tabela 1. Klasyfikacja prognostyczna amyloidozy łańcuchów lekkich Mayo 2004 (źródło [6])

Table 1. Mayo 2004 light chain amyloidosis prognostic system (source [6])

Klasyfikacja Mayo 2004	Parametry biochemiczne	Stopień zaawansowania choroby
	NT-proBNP > 332 ng/l	I — 2 markery < punktu odcięcia
	cTnT > 0,035 ng/ml	II — 1 marker > punktu odcięcia
	lub	III — 2 markery > punktu odcięcia
	cTnI > 0,01 ng/ml	IIIa — NT-pro-BNP ≤ 8500 ng/l IIIb — NT-pro-BNP > 8500 ng/l

NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; cTnT (*cardiac troponin T*) — troponina sercowa T; cTnI (*cardiac troponin I*) — troponina sercowa I

Tabela 2. Klasyfikacja prognostyczna amyloidozy łańcuchów lekkich Mayo 2012 (źródło [7])

Table 2. Mayo 2012 light chain amyloidosis prognostic system (source [7])

Klasyfikacja Mayo 2012	Parametry biochemiczne	Stopień zaawansowania choroby
	NT-proBNP > 1800 ng/l	I — 0 markerów > punktu odcięcia
	cTnT > 0,025 ng/ml	II — 1 marker > punktu odcięcia
	dFLC > 180 mg/l	III — 2 markery > punktu odcięcia IV — 3 markery > punktu odcięcia

NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; cTnT (*cardiac troponin T*) — troponina sercowa T; dFLC (*difference between involved and uninvolved serum free light chains*) — różnica stężeń w surowicy pomiędzy wolnym łańcuchem klonalnym i nieklonalnym

(CR, *complete remission*) [1, 2]. Rygorystyczne warunki pozwalające na przeprowadzenie auto-HSCT spełnia zdecydowana mniejszość pacjentów z amyloidozą AL. Do bezwzględnych przeciwwskazań do auto-HSCT zalicza się bowiem między innymi: kliniczną niewydolność serca, stężenie bilirubiny ponad 3,0 mg/dl, stężenie troponiny T powyżej 0,006 ng/ml, stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro B-type natriuretic peptide*) powyżej 5000 ng/l oraz frakcję wyrzutową lewej komory poniżej 30%. Wśród względnych przeciwwskazań wymienia się natomiast stężenie kreatyniny ponad 2,0 mg/dl, wiek powyżej 60 lat, zajęcie przez amyloidozę więcej niż dwóch narządów, jak również grubość przegrody międzykomorowej mięśnia sercowego przekraczającą 1,5 cm [8, 9]. Zajęcie serca jest główną przyczyną dyskwalifikacji pacjentów z intensywnego leczenia z zastosowaniem auto-HSCT [1, 2].

Należy podkreślić raz jeszcze, że — nawet przy odpowiedniej kwalifikacji chorych — w przypadku terapii auto-HSCT u chorych z amyloidozą AL należy się spodziewać zwiększonej częstości powikłań, co prawdopodobnie jest konsekwencją subklinicznego zajęcia niektórych narządów w procesie chorobowym. W poniższej pracy przedstawiono przypadek 60-letniej pacjentki z rozpoznaniem amyloidozy AL, u której — mimo wykluczenia zajęcia serca przed rozpoczęciem leczenia za pomocą auto-HSCT — obserwowano liczne ciężkie powikłania w okresie okołoprzeszczepowym.

Opis przypadku

W maju 2017 roku do kliniki chorób wewnętrznych nefrologii i transplantologii przyjęto 60-letnią pacjentkę w celu diagnostyki białkomoczu wynoszącego około 7,9 g/dobę. Przy przyjęciu chora nie zgłaszała istotnych dolegliwości. W wywiadzie stwierdzono nadciśnienie tętnicze wyrównane za pomocą farmakoterapii oraz przewlekłą niewydolność żył kończyn dolnych. Przed laty chora przeżyła zabieg owarektomii prawostronnej z powodu torbieli.

W trakcie hospitalizacji wykonano u pacjentki biopsję nerki w celu diagnostyki przyczyny białkomoczu. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego rozpoznano ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych i zastosowano leczenie immunosupresyjne pod postacią steroidoterapii prednizonem, a następnie metyloprednizolonem w dawce 48 mg/dobę (0,5 mg/kg mc.). Po 2 miesiącach leczenia stwierdzono obniżenie białkomoczu do 2,9 g/dobę. Niestety

w ciągu kolejnego miesiąca, mimo utrzymania dawki metyloprednizolonu, zaobserwowano ponowne zwiększenie się białkomoczu do około 7 g/dobę. W październiku 2017 roku, ze względu na oporność na steroidoterapię, w leczeniu zastosowano cyklosporynę, jednak nie uzyskano odpowiedzi klinicznej.

W styczniu 2018 roku u chorej stwierdzono hipoproteinemię z hipoalbuminemią, hiperlipidemię oraz niedobór witaminy D. Białkomocz dobowy wynosił wówczas 7,99 g/dobę. Ponadto obserwowano hipotonię ortostatyczną z ciśnieniem tętniczym poniżej 90/60 mm Hg. Zdecydowano wówczas o zmianie leczenia immunosupresyjnego na mykofenolan mofetilu. Jednak i wówczas nie zaobserwowano redukcji białkomoczu.

Z powodu braku efektu terapeutycznego oraz dodatkowo występującej hipotonii ortostatycznej, w lutym 2018 roku zdecydowano o wykonaniu powtórnej biopsji nerki. Na podstawie kolejnego badania histopatologicznego fragmentu nerki rozpoznano amyloidozę AL. Stężenia przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *anti-nuclear antibodies*), przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) oraz przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (anti-dsDNA, *anti-double-stranded DNA antibodies*) pozostawały w zakresie wartości referencyjnych. Dodatkowo oznaczono stężenie składowych C3 i C4 dopełniacza, które również były prawidłowe. W badaniu histopatologicznym szpiku stwierdzono nacieki komórek plazmatycznych o fenotypie CD138+, lambda+ stanowiący 5% komórek tkanki szpiku kostnego. Wykonano również wstępną ocenę pod kątem zajęcia przez złogi amyloidu innych narządów. Ze względu na zgłaszane przez pacjentkę, występujące okresowo, niespecyficzne bóle w klatce piersiowej wykonano echokardiografię. W badaniu nie zaobserwowano odchyłań typowych dla amyloidozy serca ani innych patologii. Stężenie tropionu T wynosiło 0,023 ng/ml, natomiast stężenie NT-proBNP — 300 pg/ml. Ponadto rozszerzono diagnostykę w kierunku choroby wieńcowej. W wykonanej koronarografii nie uwidoczniło istotnych hemodynamicznych zmian. W badaniu neurologicznym wykluczono obecność polineuropatii. Stężenie fosfatazy zasadowej mieściło się w zakresie referencyjnym, co wykluczyło zajęcie wątroby. Pacjentkę skierowano następnie do Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (IHIT) w celu kwalifikacji do leczenia przyczynowego.

W maju 2018 roku pacjentka została przyjęta do Kliniki Hematologii IHIT w dobrym stanie ogólnym (1 pkt wg ECOG [*Eastern Cooperative*

Oncology Group]). W wywiadzie chora zgłaszała diagnozowane wcześniej niespecyficzne dolegliwości bólowe w klatce piersiowej. Negowała objawy ogólne. W dniu przyjęcia do szpitala w morfologii krwi obwodowej nie obserwowano istotnych odchyłań, liczba leukocytów (WBC, *white blood cell count*) wynosiła 11,09 G/l, stężenie hemoglobiny (Hb, *haemoglobin*) 13,7 g/dl, a liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) 418 G/l. W badaniach biochemicznych stwierdzono przyspieszony odczyn opadania krwinek czerwonych (OB, odczyn Biernackiego) (76 mm/h), podwyższone stężenie troponiny T (0,025 ng/ml) oraz podwyższoną wartość peptydu natriuretycznego typu B ([BNP, *B-type natriuretic peptide*] 376,3 pg/ml). Wartości stężenia kreatyniny oraz parametry funkcji wątroby, w tym stężenie fosfatazy zasadowej, pozostawały w zakresie normy. W immunofiksacji surowicy zidentyfikowano delikatny prążek odpowiadający lekkiemu łańcuchowi immunoglobulinowemu typu lambda. Stężenie wolnych łańcuchów lekkich typu lambda w surowicy wynosiło 142 mg/l, kappa — 7,79 mg/l, zaś stosunek kappa/lambda — 0,06. W dobowej zbiorce moczu wydalanie dobowe białka wynosiło 4,82 g/dobę. W badaniu immunofiksacyjnym moczu stwierdzono mocno wysycony prążek odpowiadający albuminom (białko dominujące) oraz delikatne prążki odpowiadające globulinom, w tym prążek białka monoklonalnego złożonego z lekkich łańcuchów immunoglobulinowych typu lambda. W celu dalszej diagnostyki wykonano biopsję aspiracyjną szpiku kostnego, podczas której pobrano materiał na badanie cytologiczne i immunofenotypowe szpiku. W mielogramie opisano umiarkowanie podwyższony odsetek plazmocytoz (7,2%), niespełniający kryterium rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego (PCM, *plasma cell myeloma*). W wyniku badania immunofenotypowego aspiratu szpiku kostnego opisano obecność klonu plazmocytoz z aberrantnym fenotypem (CD138+; CD38+; CD56+; CD117+; lambda+; CD45+; CD27+; Cd19–; CD81+/-), który stanowił 1,8% komórek jądrzastych. W badaniu cytogenetycznym ze standardowym zestawem sond molekularnych do oceny istotnych rokowniczo zaburzeń u chorych na PCM wykluczono obecność translokacji t(4;14), t(14;16) oraz delecji *TP53*, natomiast w 22% plazmocytoz stwierdzono dodatkową kopię genu *ATM*, co może sugerować występowanie kariotypu hiperdiploidalnego. W badaniu echokardiograficznym nie wykazano cech mogących sugerować istotne zajęcie serca przez proces chorobowy. Opisano nieposzerzoną jamę lewej komory w rozkurczu oraz mięsień lewej komory o prawidłowej grubości (10–11 mm)

i jednorodnej echogenności. W badaniu wykluczono zaburzenia odcinkowej kurczliwości oraz cechy upośledzonej relaksacji. Frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 67%. Wykonano również niskodawkową tomografię komputerową kośćca w celu wykluczenia objawów kostnych PCM. W badaniu w lewej kości ciemieniowej opisano pojedyncze ognisko rozrzedzenia struktury kostnej o średnicy 4 mm, jednak nie wykazano obecności typowych zmian osteolitycznych.

Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników wszystkich przeprowadzonych badań diagnostycznych postawiono diagnozę amyloidozy AL z izolowanym zajęciem nerek w stadium zaawansowania II według klasyfikacji *Mayo* 2004. Następnie pacjentkę zakwalifikowano do pierwszej linii terapii HD-Mel z konsolidacją auto-HSCT ze względu na młody wiek, dobry stan kliniczny i brak innych przeciwwskazań do tej procedury, zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez Ośrodek Badawczy i Leczenia Amyloidozy Uniwersytetu w Pawii (tab. 3) [2, 10]. Z powodu niskiego odsetka klonalnych plazmocytoz w szpiku (< 10%) nie stwierdzono wskazań do chemioterapii indukującej przed auto-HSCT i zdecydowano o przeprowadzeniu mobilizacji komórek macierzystych za pomocą czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*). W ramach mobilizacji komórek macierzystych podawano pacjentce filgrastim w dawce 78 mln jm./dobę (1 mln j.m/ kg mc./d.) przez 4 dni. 25 czerwca 2018 roku wykonano zabieg separacji komórek macierzystych, uzyskując łącznie $277,5 \times 10^6$ komórek CD34+. Podczas tego etapu leczenia nie obserwowano powikłań. Następnie, 26 czerwca 2018 roku, pacjentka w ramach kondycjonowania przed auto-HSCT otrzymała dożylną infuzję melfalanu w dawce 200 mg/m² powierzchni ciała (sumaryczna dawka leku 350 mg). 27 czerwca 2018 roku przetoczono $277,5 \times 10^6$ komórek CD34+.

W okresie potransplantacyjnym obserwowano pancytopenię z agranulocytozą trwającą 9 dni. W 8. dobie po auto-HSCT u chorej rozwinęła się ostra niewydolność nerek z anurią i masywnymi obrzękami kończyn dolnych. Najwyższe odnotowane stężenie kreatyniny wynosiło 2,7 mg/dl, a minimalny klirens kreatyniny według Cockrofta-Gaulta — 26 ml/min/1,73 m² (w dniu podawania melfalanu stężenie kreatyniny wynosiło 0,79 mg/dl, a klirens kreatyniny wg Cockrofta-Gaulta 75 ml/min). W leczeniu zastosowano diurezę forsowaną furosemidem (240 mg/d.) oraz manitołem (125 ml/d.), ponadto suplementowano albuminy, uzyskując poprawę kliniczną. Ze względu na nasilone objawy

Tabela 3. Kryteria kwalifikacji do terapii dużymi dawkami melfalanu (HD-Mel, *high-dose melphalan*) z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT) w pierwszej linii leczenia układowej amyloidozy AL — wszystkie kryteria muszą być spełnione (na podstawie [10])

Table 3. Qualification criteria for high-dose melphalan (HD-Mel) treatment with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in frontline treatment in systemic AL amyloidosis — all of the criteria must be met (according to [10])

Kryteria kwalifikacyjne do HD-Mel + auto-HSCT
Wiek chorego < 65–70 lat
Stan sprawności 0–2 wg WHO
Skurczowe ciśnienie tętnicze > 90 mm Hg
Wydolność serca wg NYHA I–II
Frakcja wyrzutowa lewej komory > 45%
Stężenie troponiny T < 0,06 ng/ml
Stężenie NT-proBNP < 5000 ng/l
Klirens kreatyniny > 30 ml/min (z wyłączeniem chorych leczonych nerkozastępczo)
Pojemność dyfuzyjna dwutlenku węgla > 50%
Zajęcie < 3 narządów

WHO (World Health Organization) — Światowa Organizacja Zdrowia; NYHA — New York Heart Association; NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

zapalenia błon śluzowych jamy ustnej III stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wtórnego do chemioterapii chora wymagała przejściowo leczenia przeciwbólowego morfiną w pompie infuzyjnej.

Dodatkowo w 9. dobie po auto-HSCT u pacjentki stwierdzono głęboką hipotonię wymagającą zastosowania wlewu katecholamin. Ponadto kilkakrotnie występowały epizody migotania przedsionków z czynnością komór do 150/min. W leczeniu stosowano amiodaron, beta-adrenolityk oraz suplementację elektrolitów (min. stężenie potasu 3,3 mmol/l), uzyskując powrót rytmu zatokowego. W kontrolnym badaniu echokardiograficznym serca wykonanym po epizodzie migotania przedsionków nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości ani cech zajęcia serca w przebiegu amyloidozy. Następnie u pacjentki wystąpiła biegunka o prawdopodobnej etiologii *Klebsiellae pneumoniae* z obecnością beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum działania (ESBL+). Zastosowano celowaną antybiotykoterapię meropenemem, uzyskując ustąpienie dolegliwości. Kolejnym obserwowanym w trakcie hospitalizacji powikłaniem autotransplantacji było zapalenie płuc skutkujące przejściową niewydolnością oddechową. Pacjentka wymagała stosowania

tlenoterapii biernej oraz włączenia linezolidu ze względu na kolonizację przewodu pokarmowego *Enterococcus faecium* opornego na wankomycynę (VRE). W wyniku zastosowanego leczenia osiągnięto poprawę kliniczną i 19 lipca 2018 roku chorą wypisano w dość dobrym stanie ogólnym.

Po 3 miesiącach od auto-HSCT wykonano ocenę odpowiedzi hematologicznej i narządowej na zastosowane leczenie. We wstępnej ocenie morfologii krwi obwodowej nie zaobserwowano nieprawidłowości (WBC 6,64 G/l, Hb 13,3 g/dl, PLT 257 G/l). Wyniki podstawowych badań biochemicznych również były prawidłowe, w tym stężenie kreatyniny w surowicy (0,79 mg/dl) oraz klirens kreatyniny obliczony według wzoru Cockrofta-Gaulta (70 ml/min). Stężenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy wynosiło: kappa 12,1 mg/l, lambda 21,20 mg/l, stosunek kappa/lambda 0,57. W badaniu immunofiksacyjnym surowicy stwierdzono śladowe prążki IgG kappa i lambda. W mielogramie odsetek plazmacytów pozostawał w zakresie referencyjnym 0,2%, natomiast komórki plazmatyczne z aberrantnym fenotypem stanowiły 0,075% ($7,5 \times 10^{-4}$) komórek badanych, co wskazywało na brak eradykacji choroby resztkowej [11]. Na podstawie przeprowadzonych badań odpowiedź hematologiczną oceniono jako CR. Ponadto stwierdzono nieznaczne obniżenie NT-proBNP do 306,9 pg/ml. Stężenie troponiny T w surowicy pozostawało porównywalne w stosunku do wartości wyjściowej (0,023 ng/ml). W tej wczesnej ocenie nie stwierdzono odpowiedzi nerkowej, ponieważ nadal występował znaczny białkomocz dobowy wynoszący 7,42 g/dobę. W immunofiksacji moczu stwierdzono intensywnie wysycony prążek odpowiadający albuminom (białko dominujące), różne globuliny i śladowe wolne łańcuchy lekkie immunoglobulinowe typu lambda. Jednak podczas kolejnej oceny odpowiedzi przeprowadzonej we wrześniu 2019 roku zaobserwowano istotne zmniejszenie białkomoczu (wydalanie białka wynosiło 2,28 g/d.) przy stabilnych parametrach morfologii oraz biochemicznych. Ostatecznie, mimo licznych powikłań towarzyszących procedurze auto-HSCT, pacjentce udało się uzyskać dobrą odpowiedź hematologiczną i nerkową na zastosowane leczenie.

W trakcie ostatniej wizyty w poradni hematologicznej 13 stycznia 2020 roku obserwowano u pacjentki nieznaczny wzrost białkomoczu dobowego do 2,74 g/dobę. Morfologia pozostawała prawidłowa (WBC 8,78 G/l, Hb 14,0 g/dl, PLT 245 G/l). W proteinogramie stwierdzono prawidłowe stężenia albumin 35,2 g/l (norma 31,2–52,1 g/l) oraz NT-proBNP 110,4 pg/ml. Stężenia wolnych

łańcuchów lekkich typu kappa i lambda wynosiły odpowiednio 16 mg/l i 25,6 mg/l (stosunek 0,63). Obecnie pacjentka pozostaje pod obserwacją poradni hematologicznej.

Dyskusja

Pacjenci z nowo rozpoznaną amyloidozą AL stanowią bardzo heterogenną grupę pod względem dalszego przebiegu choroby [2, 12]. Jest to bezpośrednią konsekwencją różnic liczby, rodzaju i stopnia zajęcia narządów przez złoży amyloidu, co przekłada się między innymi na ryzyko poważnych powikłań leczenia [2, 9, 13]. Należy jednak zauważyć, że standardowa ocena stopnia zajęcia narządowego oparta jest na odchyleniach w badaniach laboratoryjnych, a więc jest mało precyzyjna.

Uważa się, że zajęcie serca koreluje ze stężeniem NT-proBNP oraz troponiny T. Z jednej strony u opisywanej pacjentki stężenie NT-proBNP było wyższe niż próg zdefiniowany w klasyfikacji *Mayo* 2004, co mogło przemawiać za zajęciem mięśnia sercowego lub odzwierciedlać stan nawodnienia pacjentki (przewodzenie w przebiegu zespołu nerczycowego). Z drugiej strony nie stwierdzano objawów klinicznych niewydolności serca, obraz echokardiograficzny był prawidłowy, a podwyższenie wartości NT-proBNP było tylko nieznaczne w stosunku do górnej granicy normy, zatem nie było podstaw do dyskwalifikacji pacjentki z zabiegu auto-HSCT. Tym niemniej, mimo wnikliwie przeprowadzonej oceny kardiologicznej, u pacjentki wystąpiły bardzo poważne powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego, a także inne powikłania występujące stosunkowo rzadko u chorych na PCM w tym wieku. Należy podkreślić, że przed procedurą auto-HSCT wykluczono u chorej nadczynność tarczycy oraz nieprawidłowe wartości parametrów zarówno planimetrycznych, jak i wolumetrycznych lewego przedsionka. Jest to istotne, zważywszy na fakt, że nieprawidłowości powyższych parametrów mogą być czynnikiem ryzyka wystąpienia epizodu migotania przedsionków, który obserwowano u opisywanej pacjentki [8, 14].

Procedura auto-HSCT umożliwia osiągnięcie długotrwałych remisji choroby u pacjentów z rozpoznaniem amyloidozy AL, ale jednocześnie wiąże się z dużo wyższym ryzykiem działań niepożądanych w porównaniu z grupą pacjentów bez amyloidozy, u których procedurę tę przeprowadzono ze względu na inne nowotworowe choroby hematologiczne [2]. We wczesnych opisach serii przypadków chorych na amyloidozę AL poddanych auto-HSCT raportowano bardzo wysoką umieralność zależną

od leczenia (nawet do 43%), przy czym umierali przede wszystkim chorzy z zaawansowanym zajęciem serca. Dzięki rygorystycznej kwalifikacji pacjentów obecnie udaje się znacznie obniżyć częstość powikłań śmiertelnych (do 2–10%), tym niemniej pozostaje ona znacznie większa niż u chorych z rozpoznaniem PCM [15].

Ze zwiększonym ryzykiem zgonu należy się liczyć nawet podczas fazy mobilizacji i separacji krwiotwórczych komórek macierzystych. W dawniejszych analizach u pacjentów zakwalifikowanych do auto-HSCT opisywano 2–3% zgonów w tej fazie leczenia, najczęściej z powodu niekardiogennej obrzęku płuc lub arytmii [15]. Aby zminimalizować ryzyko takich powikłań, oprócz odpowiedniej kwalifikacji pacjentów, należy przeprowadzać mobilizację tylko za pomocą G-CSF oraz rozważyć stosowanie podzielonych dawek lub niekiedy zmniejszenie dawki dobowej G-CSF. Ponadto należy codziennie monitorować masę ciała pacjentów oraz ograniczać sól w diecie, a także rozważyć stosować diuretyki, aby uniknąć epizodów hipotensji [15].

Do najczęstszych działań niepożądanych po transplantacji szpiku w tej grupie pacjentów zalicza się krwawienia z przewodu pokarmowego. Opisuje się je nawet u 15–20% pacjentów i wiążą się z wysokim ryzykiem zgonu. Podłożem tendencji do krwawień jest często wtórny niedobór czynnika X [16, 17]. W celu obniżenia ryzyka takich powikłań w okresie kwalifikacji chorych powinno się wykonać test na krew utajoną w kale, a w przypadku dodatniego wyniku — badanie endoskopowe. Poza tym należy ocenić stężenie czynnika X oraz zajęcie wątroby. U chorych z potwierdzonym zajęciem przewodu pokarmowego, którzy kwalifikują się do transplantacji, powinno się rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu w leczeniu kondycjonującym [15].

Spśród powikłań kardiologicznych najczęściej obserwuje się zaostrenie niewydolności serca, zaburzenia rytmu serca, hipotonię oraz nagłe zgony sercowe [18]. Ryzyko takich powikłań jest zwiększone nawet w przypadku minimalnego zajęcia serca, co dobrze ilustruje przebieg leczenia u opisywanej pacjentki. W celu obniżenia ryzyka powikłań kardiologicznych zaleca się unikanie stosowania leków proarytmogennych, ścisłe monitorowanie i odpowiednie korygowanie osoczowych stężeń elektrolitów oraz częste monitorowanie elektrokardiograficzne (EKG). U pacjentów z zajęciem nerek należy się liczyć z ryzykiem progresji nefropatii, w tym koniecznością dializoterapii. Jednak u chorych z wyjściowo prawidłową filtracją kłębuszkową jest to zjawisko rzadkie. Cechy niewydolności nerek znacznie zwiększają

ryzyko takich powikłań. Z tego powodu stężenie kreatyniny powyżej 2 mg/l stanowi względne przeciwwskazanie do auto-HSCT u pacjenta z amyloidozą [15].

Wstępna ocena hematologiczna, przeprowadzona u opisywanej pacjentki, wykazała pośrednie stadium choroby z zajęciem głównie nerek, co objawiało się istotnym klinicznie białkomoczem. U tej pacjentki nie obserwowano czynników wykluczających czy sugerujących potencjalne wystąpienie powikłań kardiologicznych procedury auto-HSCT. Tym niemniej po procedurze obserwowano migotanie przedsionków z szybką akcją komór prowadzące do dekompensacji krążenia. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, zasadne wydaje się opracowanie bardziej dokładnych standardów i metod diagnostycznych zajęcia układu sercowo-naczyniowego, by umożliwiły lepszą stratyfikację ryzyka u chorych z amyloidozą AL. W pracy autorstwa Krupa i wsp. [19] wykazano, że nawet biopsja endomiokardialna, uważana dotychczas za „złoty standard” diagnostyki amyloidozy serca, nie zawsze jest wiarygodna. W przytoczonej pracy dowiedziono, że scyntygrafia z zastosowaniem znakowanych radioaktywnie pochodnych fosforanu i obrazowanie rezonansu magnetycznego serca cechowały się wyższą czułością i większą swoistością w diagnozowaniu amyloidozy serca niż biopsja endomiokardialna. Być może, w przyszłości to nieinwazyjne badanie będzie obligatoryjnie przeprowadzane u pacjentów z nowo rozpoznaną amyloidozą i pozwoli na minimalizację działań niepożądanych w przebiegu auto-HSCT.

Warto zaznaczyć, że mimo braku eradykacji choroby resztkowej u opisywanej pacjentki uzyskano głęboką i trwałą odpowiedź hematologiczną oraz odpowiedź nerkową, a obserwowane poważne powikłania miały charakter przejściowy.

Podsumowanie

U opisywanej pacjentki z amyloidozą AL podanej auto-HSCT wystąpiły zagrażające życiu arytmie, mimo jedynie minimalnego zajęcia serca stwierdzanego podczas wstępnej oceny kardiologicznej. Z jednej strony obserwacje autorów niniejszej pracy potwierdzają istotną korzyść kliniczną wynikającą z leczenia z wykorzystaniem auto-HSCT w odpowiednio dobranej grupie chorych na amyloidozę AL. Z drugiej jednak strony trzeba pamiętać o wysokim ryzyku niebezpiecznych powikłań tej procedury, nawet u prawidłowo kwalifikowanych pacjentów.

Piśmiennictwo

- Milani P, Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018; 10(1): e2018022, doi: [10.4084/MJHID.2018.022](https://doi.org/10.4084/MJHID.2018.022), indexed in Pubmed: [29531659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29531659/).
- Jamroziak K, Milani P, Puła B, et al. Diagnostyka i leczenie amyloidozy AL. *Hematologia.* 2018; 9(3): 181–195, doi: [10.5603/hem.2018.0024](https://doi.org/10.5603/hem.2018.0024).
- Puła B, Dębek S, Jamroziak K. Zasady klasyfikacji i nazewnictwa amyloidoz. *Hematologia.* 2018; 9(3): 167–172, doi: [10.5603/hem.2018.0022](https://doi.org/10.5603/hem.2018.0022).
- 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(7): 1817–1822, indexed in Pubmed: [1558973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1558973/).
- Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc.* 1983; 58(10): 665–683, indexed in Pubmed: [6353084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6353084/).
- Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood.* 2004; 104(6): 1881–1887, doi: [10.1182/blood-2004-01-0390](https://doi.org/10.1182/blood-2004-01-0390), indexed in Pubmed: [15044258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15044258/).
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012; 30(9): 989–995, doi: [10.1200/JCO.2011.38.5724](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724), indexed in Pubmed: [22331953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22331953/).
- Migrino RQ, Maredu RK, Eastwood D, et al. Left ventricular ejection time on echocardiography predicts long-term mortality in light chain amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(12): 1396–1402, doi: [10.1016/j.echo.2009.09.012](https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.09.012), indexed in Pubmed: [19880277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19880277/).
- Wołyniec W, Perkowska-Ptasińska A, Dębska-Ślizień A, et al. Amyloidoza nerek. *Hematologia.* 2018; 9(3): 208–221, doi: [10.5603/hem.2018.0028](https://doi.org/10.5603/hem.2018.0028).
- Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood.* 2016; 128(2): 159–168, doi: [10.1182/blood-2016-01-629790](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-629790).
- Krzywdzińska A, Solarska I, Puła B, et al. Znaczenie oceny minimalnej choroby resztkowej w amyloidozie AL. *Hematologia.* 2018; 9(3): 196–201, doi: [10.5603/hem.2018.0025](https://doi.org/10.5603/hem.2018.0025).
- Jamroziak K, Wnuk K, Iskierka-Jazdzewska E. Treatment of primary amyloidosis. *Acta Hematol Pol.* 2010; 41(3): 423–432.
- Talar-Wojnarowska R. *Hematologia.* Amyloidoza przewodu pokarmowego. 2019; 10(2): 87–94, doi: [10.5603/Hem.a2019.0018](https://doi.org/10.5603/Hem.a2019.0018).
- Grzybowski J, Szczygieł J, Gawor M, et al. Amyloidoza łańcuchów lekkich immunoglobulin z punktu widzenia kardiologa. *Hematologia.* 2018; 9(3): 222–238, doi: [10.5603/hem.2018.0029](https://doi.org/10.5603/hem.2018.0029).
- Sher T, Gertz MA, Sher T, et al. Evolution of hematopoietic cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(5): 796–801, doi: [10.1016/j.bbmt.2015.10.010](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.10.010), indexed in Pubmed: [26475727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26475727/).
- Choufani EB, Sanchorawala V, Ernst T, et al. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood.* 2001; 97(6): 1885–1887, doi: [10.1182/blood.v97.6.1885](https://doi.org/10.1182/blood.v97.6.1885), indexed in Pubmed: [11238135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11238135/).
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. High incidence of gastrointestinal tract bleeding after autologous stem cell transplant for primary systemic amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 28(4): 381–385, doi: [10.1038/sj.bmt.1703155](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703155), indexed in Pubmed: [11571511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11571511/).

18. Falk RH, Rubinow A, Cohen AS. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J Am Coll Cardiol.* 1984; 3(1): 107–113, doi: [10.1016/s0735-1097\(84\)80436-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(84)80436-2), indexed in Pubmed: [6317729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6317729/).
19. Krupa M, Nguyen R, Revels J, et al. Technetium-99m pyrophosphate cardiac SPECT in endomyocardial biopsy negative cardiac amyloidosis. *Radiol Case Rep.* 2018; 13(5): 925–928, doi: [10.1016/j.radcr.2018.06.012](https://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.06.012), indexed in Pubmed: [30093927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30093927/).