

Hafif Zincir Depo Hastalığı

Dr. Ayfer Gedük

Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli

Hafif zincir depo hastalığı (HZDH) klonal B lenfosit kökenli hücrelerin ürettiği monoklonal hafif zincirlerin çeşitli organlarda birikmesiyle karakterize bir hastalıktır. Renal önemi olan monoklonal gamopati (MGRS) ve monoklonal immünglobulin depo hastalıkları (MİDH) başlıkları altında sınıflandırılır.

Oldukça nadir görülen bu hastalıkla ilgili yapılmış retrospektif analizlerde hastaların %11-21'inde multiple myelom (MM), %5'inden azında da waldenström makroglobulinemisi, kronik lenfositik lösemi ve diğer B hücreli lenfomalar saptanmıştır. Eşlik eden malign bir hastalık saptanmadığında MGRS olarak adlandırılır.

HZDH multisistemik bir hastalıktır ve başta böbrek, kalp, karaciğer ve periferik sinirler olmak üzere pek çok organ tutulabilir. Böbreklerde ilerleyici fonksiyon bozukluğu karakteristiktir. Tanı anında hastaların yaklaşık 1/5'i renal replasman tedavisine ihtiyaç duyar. Nefrotik düzeyde proteinüri (%29), mikroskopik hematüri ve hipertansiyona sık rastlanır. Bazı hastalarda 0.5gr'ın altında saptanan proteinüri miktarı böbrek biyopsisinin ertelenerek tanının gecikmesine sebep olabilir.

Tanı başta böbrek olmak üzere etkilenen organın histolojik değerlendirmesinde monoklonal hafif zincir birikiminin gösterilmesi ile konur. Böbrekte glomerüller, proksimal tubul ve damarlar etkilenebilir. Işık mikroskopisinde nodüler glomerüloskleroz paternine yol açan PAS pozitif, Kongo kırmızısı, tioflavin T ve serum amiloid P negatif birikimler saptanır. İmmünoflorsan mikroskopi ile tubuler ve glomerüler bazal membranda lineer tarzda, mezengiyumda leke şeklinde çoğunlukla kappa restriksiyonu gösteren monoklonal hafif zincir birikimi saptanır.

Monoklonal protein varlığı hastaların çoğunda serum ve/ya idrarda tespit edilebilir ve %80'e varan oranda kappa restriksiyonu gösterir. Tanı anında bozulmuş serum serbest hafif zincir oranı tüm hastalarda saptanır ve tedavi sonrası hematolojik yanıtın takibinde değerlidir.

Tedavi planı altta yatan malignite saptanması durumunda, malignitenin tedavisi yönünde yapılır. Ancak izole HZDH'nin tedavisine yönelik standardize bir yaklaşım yoktur. Amaç böbrek fonksiyonunu korumak ve sağkalımı iyileştirmek için altta yatan klonal B hücrelerini kontrol etmektir. GFR>20 ml/dk olan olgularda klona yönelik tedavi başlanmalı ve hızla hematolojik yanıtı ulaşılması hedeflenmelidir.

Bortezomib bazlı tedaviler yüksek hematolojik ve renal yanıt oranları ile ilk dizi tedavide tercih edilmektedir. İlk dizi tedavi ile yeterli hematolojik yanıt alınamayan ve genel durumu uygun olan hastalarda yüksek doz melfalan ile otolog kök hücre nakli düşünülebilir. Relaps ve/ya refrakter vakalarda lenalidomide ve daratumumab bazlı tedaviler kullanılabilir.

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda ancak böbrek nakli planlanıyor ya da semptomatik böbrek dışı tutulum varsa kemoterapi planlanmalıdır. Transplantasyon sonrası hematolojik relaps veya progresyon durumunda klona yönelik tedavi ile allograft fonksi-

yonları korunabilir. Klinik gereklilik halinde renal transplantlı hastalarda da OKHN yapılabilir.

HZDH tedavisinin takibi için valide edilmiş hematolojik ve renal yanıt kriterleri halen yoktur. Hematolojik ve renal yanıt AL amiloidoz için geliştirilmiş yanıt kriterleri ile değerlendirilmektedir. Kalp ve karaciğer tutulumu olan hastalarda NT-proBNP ve alkalen fosfotaz takibi değerlidir. MGRS hastalarının takibinde malign dönüşüm açısından dikkatli olunmalıdır.

Kaynaklar

1. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:45-59.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36:1720-48.
3. Kanzaki G, Okabayashi Y, Nagahama K, et al. Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease and Related Diseases. *J Nippon Med Sch.* 2019;86:2-9.
4. Ravichandran S, Law S, Mahmood S, et al. Long-term outcomes in light chain deposition disease-analysis of a UK cohort. *Am J Hematol.* 2022;97:E444-6.
5. Kourelis TV, Nasr SH, Dispenzieri A, et al. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Am J Hematol.* 2016;91:1123-8.
6. Joly F, Cohen C, Javaugue V, et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study. *Blood.* 2019;133:576-87.
7. Cohen C, Joly F, Sibille A, et al. Randall-Type Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease: New Insights into the Pathogenesis, Diagnosis and Management. *Diagnostics (Basel).* 2021;11:420.
8. Kastritis E, Rousakis P, Kostopoulos IV, et al. Consolidation with a short course of daratumumab in patients with AL amyloidosis or light chain deposition disease. *Amyloid.* 2021;28:259-66.
9. Milani P, Basset M, Curci P, et al. Daratumumab in light chain deposition disease: rapid and profound hematologic response preserves kidney function. *Blood Adv.* 2020;4:1321-4.
10. Molina-Andújar A, Tovar N, Cuadrado E, et al. Kidney Transplantation in Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease: A Report of 6 Cases. *Am J Kidney Dis.* 2021;78:755-9.
11. Masood A, Ehsan H, Iqbal Q, et al. Treatment of Light Chain Deposition Disease: A Systematic Review. *J Hematol.* 2022;11:123-30.
12. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2012;30:4541-9.