



L'interessamento epatico come indicatore di malattia aggressiva nell'amiloidosi AL: ruolo delle catene leggere libere in 225 pazienti

Paolo Milani¹, Giovanni Palladini¹, Paola Russo¹, Andrea Foli¹, Letizia Zenone Bragotti¹, Mario Nuvolone¹, Laura Obici¹, Vittorio Perfetti², Silvia Brugnattelli², Rosangela Invernizzi³, Giampaolo Merlini¹

¹Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, ²U.O. di Oncologia Medica, e ³Clinica Medica III, Università degli studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

L'interessamento epatico come indicatore di malattia aggressiva nell'amiloidosi AL: ruolo delle catene leggere libere in 225 pazienti

Studi precedenti hanno associato la presenza d'interessamento epatico ad una ridotta prognosi in pazienti con amiloidosi AL. Tuttavia, la ragione di questa ridotta sopravvivenza rimane sconosciuta. Abbiamo valutato le differenti presentazioni cliniche e la sopravvivenza di 225 pazienti con e 643 pazienti senza interessamento epatico, appartenenti ad una serie di 868 pazienti consecutivi con amiloidosi AL diagnosticati tra il 1986 ed il 2007. I pazienti con interessamento epatico e cloni λ avevano una disfunzione cardiaca più severa mostrata ed una ridotta mediana di sopravvivenza (1.4 anni) rispetto ai soggetti con interessamento epatico e cloni κ (4.8 anni) e ai pazienti senza interessamento epatico (4.4 anni). La ridotta sopravvivenza dei pazienti con interessamento epatico rispetto a chi non ha tale interessamento tra quelli che hanno un clone λ , è stata confermata nei sottogruppi di pazienti con interessamento cardiaco, con scompenso cardiaco e senza interessamento cardiaco. Questi dati indicano che la presenza di interessamento epatico nei pazienti con amiloidosi AL è un indicatore di una malattia più aggressiva, probabilmente caratterizzata da una più elevata cardiotossicità delle catene leggere amiloidogeniche.

Liver involvement as the hallmark of aggressive disease in AL amyloidosis: role of light chain type in 225 patients

Previous studies have linked liver involvement to a poor prognosis in immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. However, the reason for this dismal outcome remains unclear. We compared the clinical presentation and outcome of 225 patients with and 643 subjects without liver involvement from a series of 868 consecutive patients with AL amyloidosis diagnosed between 1986 and 2007. Patients with liver involvement and λ clones had a more severe cardiac dysfunction as assessed by biomarkers and shorter median survival (1.4 years) compared to subjects with hepatic amyloidosis and κ clones (4.8 years) and to patients without liver involvement (4.4 years).

The poor outcome of patients with hepatic amyloidosis compared with subjects without liver involvement among those with λ clones was confirmed in the subgroups of patients with heart involvement, with heart failure and without heart involvement. These data suggest that in AL amyloidosis liver involvement is the hallmark of a more aggressive disease, probably characterized by higher cardiotoxicity of amyloidogenic light chain.

Introduzione

Pochi pazienti con amiloidosi da catene leggere immunoglobuliniche (AL) presentano interessamento epatico, circa il 25%, sebbene uno studio su autopsie abbia riscontrato la presenza di amiloide nel fegato in circa il 70% dei casi [1-2]. Le caratteristiche cliniche che aiutano il clinico a riconoscere la presenza di interessamento epatico sono l'epatomegalia (in particolare in assenza di scompenso cardiaco) ed un'elevata concentrazione di fosfatasi alcalina [3], considerato che la biopsia d'organo non è raccomandata, per l'elevato rischio emorragico [4]. Studi precedenti associano la presenza di interessamento epatico ad una ridotta sopravvivenza (mediana 8.5) nei pazienti affetti da amiloidosi AL [4-5]. Una severa colestasi intraepatica, un concomitante iposplenismo e la presenza di scompenso cardiaco alla diagnosi sono stati identificati come predittori di una ridotta sopravvivenza in pazienti con interessamento epatico [4, 6-7]. La ragione di una così ridotta sopravvivenza dei pazienti con amiloidosi AL epatica rimane non chiara, e ci sono pochi studi che hanno confrontato pazienti con e senza interessamento epatico.

In questo studio abbiamo paragonato la presentazione clinica e la sopravvivenza di soggetti con e senza interessamento epatico in una serie di 868 pazienti consecutivi valutati a Pavia presso il Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche.

Materiali e metodi

Sono stati identificati 225 pazienti con e 643 soggetti senza interessamento epatico, tra 868 pazienti consecutivi affetti da amiloidosi AL, valutati tra il 1986 e il 2007. L'amiloidosi ereditaria è stata esclusa tramite l'analisi del DNA. La presenza di interessamento epatico e la risposta alla terapia è stata valutata secondo i criteri della Società Internazionale per l'Amiloidosi [3]. In particolare, l'interessamento epatico è definito come una dimensione del fegato superiore a 15 centimetri in assenza di scompenso cardiaco, o la presenza di un valore di fosfatasi alcalina >1.5 volte rispetto al limite di riferimento. Le differenze delle variabili quantitative tra i sottogruppi di pazienti sono state valutate secondo il test U di Mann-Whitney. Sono stati usati il *Fisher exact test* o il χ^2 test per paragonare variabili categoriche. Le curve di sopravvivenza sono state disegnate secondo il metodo Kaplan Meier e le differenze di sopravvivenza sono state analizzate per la significatività statistica con il test *log-rank*. Il metodo di Cox è stato utilizzato per valutare una serie di potenziali predittori, tramite un'analisi multivariata.

Risultati e discussione

Seicentoquarantatre pazienti senza interessamento epatico sono stati paragonati a 225 pazienti con amiloidosi epatica. Nei pazienti con interessamento epatico vi era una maggiore frequenza di cloni plasmacellulari κ (33% vs. 22% $p=0.002$). L'interessamento cardiaco era presente in 152 pazienti (67%) dei 225 soggetti con interessamento epatico ed in 391 (61%) soggetti dei 643 senza interessamento epatico. I pazienti con interessamento epatico avevano elevato NT-proBNP (mediana 3018 vs 1806

ng/L, $p=0.01$) e cTnI (valore mediano 120 vs 40 ng/L, $p=0.008$) rispetto ai pazienti con interessamento epatico. Tuttavia, se erano considerati separatamente i soggetti con componente monoclonale κ e λ , le differenze tra i due gruppi erano significative solo per i pazienti con clone λ (NT-proBNP 3134 vs 1661 ng/L, $p=0.03$; cTnI 130 vs 45 ng/L, $p=0.02$). Non erano presenti differenze significative tra i pazienti con o senza interessamento epatico, nel tempo che intercorre tra l'inizio dei sintomi e la diagnosi, nella frequenza della presenza dell'interessamento cardiaco e di scompenso cardiaco, come anche nello spessore della parete del ventricolo sinistro e nella frazione di eiezione valutati all'ecocardiografia, a prescindere dal tipo delle catene leggere amiloidogeniche. La severità dell'interessamento epatico, valutata dalle dimensioni dell'organo o dalla concentrazione della fosfatasi alcalina, non era differente tra i pazienti con amiloidosi e cloni κ e λ . La presenza di interessamento di più di un organo era più frequente tra i pazienti con amiloidosi epatica, sia nei soggetti con clone κ (88% vs 50%, $p=0.001$) che clone λ (97% vs 53%, $p=0.001$).

Centocinquanta pazienti (56%) con interessamento epatico, e 269 senza interessamento del fegato sono deceduti durante il follow-up. La causa della morte era cardiaca nella maggior parte dei casi in entrambi i gruppi (73% vs 76%). Tuttavia, vi era un maggior numero di soggetti deceduti per insufficienza epatica tra i pazienti con interessamento epatico (8% vs 1%). Complessivamente, i pazienti con interessamento epatico hanno mostrato una sopravvivenza più breve rispetto agli altri (mediana 1.7 vs 4.4 anni, $p<0.001$). Tuttavia, l'interessamento epatico non determina una variazione sopravvivenza peggiore nei pazienti con clone κ (mediana 4.8 vs 3.7 anni, $p=0.56$), mentre, i pazienti con clone λ ed interessamento epatico hanno una sopravvivenza più breve rispetto a quelli con clone λ senza amiloidosi epatica (mediana 1.4 vs 4.9 anni, $p<0.001$). La figura 1 mostra l'effetto del tipo di clone e della presenza di interessamento epatico sulla sopravvivenza. La ridotta sopravvivenza dei soggetti con interessamento epatico rispetto a quelli senza interessamento epatico, tra i pazienti con componente monoclonale λ , è stata confermata anche nei sottogruppi di pazienti con interessamento cardiaco (mediana 0.8 vs 2.3 anni, $p<0.001$), con scompenso cardiaco (mediana 0.5 vs 1.6 anni, $p=0.001$) e senza interessamento cardiaco (mediana 3.7 vs 6.8 anni, $p=0.008$). In un'analisi multivariata stratificata secondo il tipo di catena leggera libera, $\ln(\text{NT-proBNP})$ (HR 1.55, $p<0.001$) e l'interessamento epatico (HR 1.45, $p=0.003$) erano fattori prognostici indipendenti.

Questi dati indicano che nell'amiloidosi AL le catene leggere epatotropiche λ sono associate con una malattia più aggressiva, caratterizzata da un'elevata concentrazione di NT-proBNP e di troponina I, nonostante un simile quadro ecocardiografico ed una identica frequenza di interessamento cardiaco. La ridotta sopravvivenza di questo sottogruppo di pazienti può essere in parte spiegata dall'elevata cardiotossicità delle catene leggere λ che sono in grado di formare amiloide nel fegato. Nuovi studi sono necessari per chiarire il meccanismo attraverso cui le catene leggere λ esplicano la loro tossicità.

Tabelle e figure

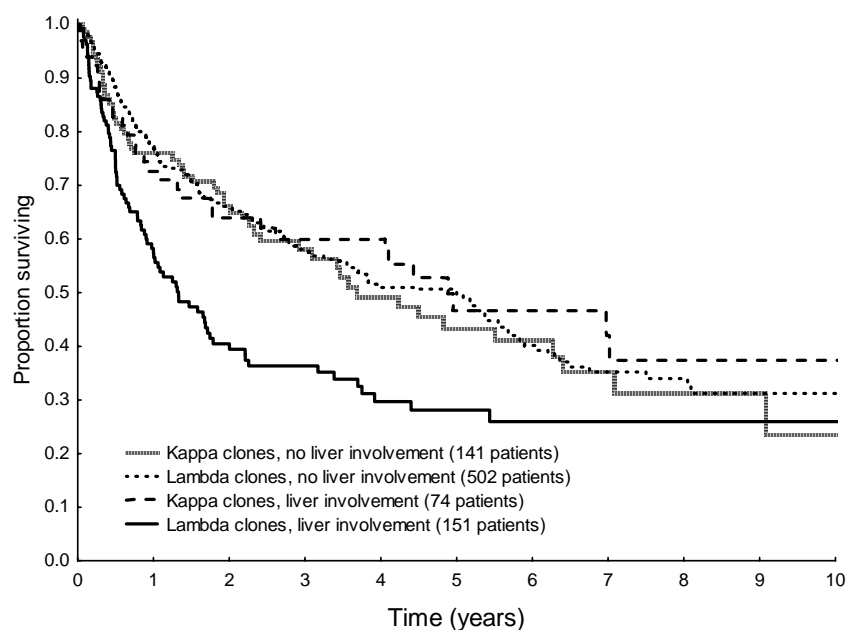


Figura 1. Sopravvivenza secondo il tipo di catena leggera libera e la presenza di interessamento epatico.

Bibliografia

1. Obici L, Perfetti V, Palladini G et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005;1753(1):11-22.
2. Buck FS, Koss MN. Hepatic amyloidosis: morphologic differences between systemic AL and AA types. *Hum Pathol* 1991;22(9):904-907.
3. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. 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, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005;79(4):319-328.
4. Park MA, Mueller PS, Kyle RA, et al. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(5):291-298.
5. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (primary [AL], immunoglobulin light chain): the natural history in 80 patients. *Am J Med* 1988;85(1):73-80.
6. Peters RA, Koukoulis G, Gimson A et al. Primary amyloidosis and severe intrahepatic cholestatic jaundice. *Gut* 1994;35(9):1322-1325.
7. Goenka MK, Bhasin DK, Vasisth RK et al. Hepatic amyloidosis presenting with severe intrahepatic cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 1996;23(2):134-136.