9. Amiloid ve Hafif Zincir Birikimi Bozuklukları

Prof. Dr. Gamze KIRKIL, Dr. Öğr. Üyesi Önsel ÖNER

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

ÖZET

Amiloidoz ve hafif zincir birikim hastalığı (LCDD), monoklonal immünoglobulin birikim hastalıkları (MIDD) adlı geniş bir kategori altında sınıflandırılır. İmmünoglobulin birikimleri farklı akciğer tutulumlarına yol açabilir, immünoglobulin hafif zincirleri (LC), dokularda amiloid ve amiloid olmayan olmak üzere iki biçimde birikebilir. Hafif zincir birikim hastalığı, başta böbrekler, kalp ve karaciğer olmak üzere çeşitli organlarda çoğunlukla kappa hafif zincirlerinin düzensiz birikimiyle karakterizedir. LCDD'de pulmoner tutulum ilk olarak 1988 yılında bildirilmiştir. Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT)'de sık saptanan bulgular ince duvarlı, perivasküler ve bilateral yerleşimli kistler ile multipl, solid yapıda, zonal dağılım göstermeyen nodüllerdir. Amiloidoz pulmoner tutulumu üç şekilde ortaya çıkar; nodüler, diffüz alveoloseptal ve trakeobronşiyal amiloidoz. Bu derlemede her iki hastalığın klinik, radyolojik, patolojik bulguları ve tedavi yaklaşımları özetlenmiştir.

Amiloidoz ve hafif zincir birikim hastalığı (LCDD), monoklonal immünoglobulin birikim hastalıkları (MIDD) adlı geniş bir kategori altında sınıflandırılır. Bu bozukluklar monoklonal immünoglobulin hafif zincirlerinin, ağır zincirlerinin veya her ikisinin çeşitli dokularda birikmesi ve buna bağlı olarak organ işlev bozukluğu gelişmesiyle karakterizedir. İmmünoglobulin birikimleri farklı akciğer tutulumlarına yol açabilir, fizikokimyasal özellikleri ve boyutları önemli patogenetik belirleyicilerdir. İmmünoglobulin hafif zincirleri (LC), dokularda amiloid ve amiloid olmayan olmak üzere iki biçimde birikebilir. Bu derlemede hem amiloid hem de hafif zincir birikimine bağlı gelişen pulmoner bulgulardan bahsedilecektir.

HAFİF ZİNCİR BİRİKİM HASTALIĞI

Hafif zincir birikim hastalığı, LC birikiminin yalnızca amiloid olmayan biçimleri için kullanılan bir terimdir. LCDD, ilk kez 1976 yılında, beta kıvrımlı tabaka konfigürasyonuna sahip olmayan, Kongo kırmızısı boyasını bağlamayan, fibril yapıda olmayan, amorf bir materyalin birikimi ile seyreden bir hastalık olarak tanımlanmıştır (1). LCDD başta böbrekler, kalp ve karaciğer olmak üzere çeşitli organlarda çoğunlukla kappa hafif zincirlerinin düzensiz birikimiyle karakterizedir (2). Serbest hafif zincirler ağırlıklı olarak böbrekler tarafından filtre edildiği için, renal tutulum neredeyse tüm hastalarda görülür, hastaların yaklaşık %20'sinde hemodiyaliz gerektiren son dö-

nem böbrek hastalığına ilerler (3). LCDD'de pulmoner tutulum ilk olarak 1988 yılında bildirilmiştir (4). 2008 yılında da pulmoner LCDD'nin kistik bir formu rapor edilmiştir (5).

Etyoloji

Pulmoner LCDD'nin etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. İmmünoglobulin hafif zincirlerinin yıkımındaki bozulmanın ve akciğer dokusunun mikroçevresindeki değişikliklerin, hafif zincir materyallerinin birikimine birlikte katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (6). Ayrıca, immünoglobulin hafif zincirleri üreten B-lenfositlerin aktivasyonu ve proliferasyonunun hastalık gelişiminde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. LCDD'nin lenfoma, kronik lenfositik lösemi ve Waldenström makroglobulinemisi gibi neoplastik B hücresi proliferasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (7). En sık lenfoproliferatif bozukluklarda görülmesine rağmen otoimmün hastalıklar (Sjögren sendromu, sarkoidoz, sınırlı skleroderma gibi) ile de ilişkili olabileceği (8,9), az sayıda olgunun ise idiyopatik olabileceği bildirilmiştir (10). Özellikle nodüler formun Sjögren sendromu ile daha sık ilişkili olduğu bilinmektedir (11).

Patoloji

LCDD tanısı, etkilenen organların immünohistolojik analiziyle konulur. Tercih edilen tanı yöntemi immünofloresan (IF) inceleme omasına rağmen, nadiren uygulanması ve dondurulmuş doku örneğinin genellikle mevcut olmaması nedeniyle, bu tanı sıklıkla gözden kaçırılmaktadır. Bu gibi durumlarda kütle spektrometrisi tanıyı doğrulayabilir ancak bu yöntem de yaygın olarak erişilebilir değildir. Tanı konulması zor olan bazı vakalarda, parafin bloklar üzerinde IF inceleme yapılabilir (12). İmmünohistokimya incelemesinde, çoğunlukla kappa hafif zincir baskınlığı gösteren, amiloid yapıda olmayan hafif zincir immünoglobulinlerinin düzensiz birikimi saptanır (11).

Patolojik tanı; videotorakoskopik akciğer biyopsisi, bronşiyal biyopsi ve/veya akciğer eksplant örneklerinin incelenmesi ile konur. Çok sayıda hastanın dahil edildiği çalışmada, bronş biyopsisi ile elde edilen örneklerin de tanı için yeterli olduğu bildirilmiştir (13). Mikroskopik temel bulgu; alveolar duvarlarda, küçük hava yollarında ve damarlarda amorf, eozinofilik bir materyalin yamalı tarzda birikimidir. Birikimler genellikle pulmoner damarlar merkezlidir. Birikintilerin kenarlarında veya uzağında amfizem benzeri değişiklikler olabilir. Pulmoner arter ve venlerde belirgin intimal fibröz kalınlaşma izlenebilir. Olgularda yabancı cisim tipi dev hücre reaksiyonu, akciğer parankimi içinde lenfoid infiltratlar saptanır. Bu infiltratlar perilenfatik dağılım gösteren, bronkovasküler demetleri çevreleyen ve interlobüler septaları tutan veya lenfoid interstisyel pnömoniye benzer şekilde daha çok alveolar yerleşimli olabilir. Lenfoid infiltratlar içerisinde küçük, zayıf oluşumlu ve nekroz içermeyen granülomlar saptanabilir. Histiyositik dev hücreler içerisinde Schaumann cisimcikleri izlenebilir. Akciğer parankiminde kistik değişiklikler görülebilir, bu bulgu tipik olarak hafif zincir birikiminden ziyade lenfoid infiltrasyonla ilişkilidir (10,14). LCDD'de saptanan kistlerin metaloproteazların yol açtığı elastolizin sonucu olduğu düşünülmektedir (5). Makrofajlar protein birikim bölgelerine çekilerek akciğer dokusunda kistik yıkıma yol açan matriks metalloproteinazlar üretir. Bu mekanizma, bazı kistlerin içinde kalan doku şeritlerinin varlığını açıklayabilir (15).

Bhargava ve ark., pulmoner LCDD'nin nodüler ve diffüz olmak üzere iki farklı patolojik formunu tanımlamıştır. Diffüz form, akciğer parankimindeki hem respiratuar hem de vasküler dokularda yaygın bazal membran kalınlaşması ile karakterize histolojik bir paterndir (16). Diffüz LCDD, parankimal kistler veya bronşiektazi dahil olmak üzere hava yolu tutulumu ile karakterizedir (17-19).

Pulmoner LCDD'nin başka bir hafif zincir monoklonal immünoglobulin birikim hastalığı olan AL amiloidozu ile karıştırılması mümkündür. Amiloidin aksine, LCDD'deki amorf materyal, amiloid birikintileri için karakteristik olan polarize ışık altındaki elma yeşili çift kırılma özelliğini göstermez. AL amiloidozu ayrıca histokimyasal boyamalarda kristal viyole metakromazisi, P-komponenti varlığı ve elektron mikroskopisi (EM)'de dallanmayan 8-10 nanometrelik fibrillerin görülmesi ile karakterizedir. Buna karşılık, LCDD birikintilerinin EM incelemesi fibriler bir patern değil, bazal membranlar boyunca elektron yoğun granüler birikimler gösterir (20). Ayrıca, LCDD'de birikintiler Kongo kırmızısı boyamasıyla negatif sonuç verir ve kütle spektrometrisi, amiloid için tipik olan protein bileşimini ortaya koymaz (16,21).

Klinik

LCDD'li hastaların sıklıkla kadın olduğunu bildiren yayınlar yanında aksini bildirenler de vardır (7,8). Tamamen kistik nitelik gösteren formun, genç kadınları etkileme eğiliminde olduğu bilinmektedir (22). Bugüne kadar yayınlanan en geniş vaka serisinde de kadın cinsiyette daha sık olduğu belirtilmiştir (13). LCDD sıklıkla orta yaşlarda görülür (16,23). Hastalar

çoğunlukla asemptomatiktir, semptom olduğunda ise nefes darlığı, göğüs ağrısı, kuru öksürük saptanır. Tekrarlayan hemoptizi ile başvuru da olabilir (6). Yakın dönemde yayınlanan bir çalışmada, genç kadınların solunum sistemiyle ilgili belirtiler ile daha sık başvurduğu gösterilmiştir (13). Klinik tablo değişkenlik gösterebilir ve iyi huylu nodüllerden, akciğer nakli gerektiren hızlı solunum yetmezliğine kadar uzanan bir yelpazede seyredebilir (14).

Hastaların solunum fonksiyon testleri genellikle normaldir. Tanı anında en sık saptanan solunum fonksiyon bozukluğu azalmış karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)'dur. FEV_1/FVC değerinin < %70 olması ile tanımlanan hava akımı kısıtlanması da görülebilir (13). Küçük hava yolu disfonksiyonunu gösteren MEF75, MEF50, MEF25 değerlerinde azalma olabilir (6).

Diffüz pulmoner LCDD, hastalığın pulmoner nodüler formundan klinik olarak farklıdır. Diffüz PLCDD, daha kötü bir prognoza sahip olma eğilimindedir ve sıklıkla obstrüktif hava akımı paterniyle seyreder, kronik solunum semptomları görülebilir, akciğer naklini gerektirebilir (16,22).

Laboratuvar

Hastaların serum hafif zincir verileri incelendiğinde; çoğunlukla (%86) κ hafif zincirlerinin, daha az sıklıkla (%57) λ hafif zincirlerinin yüksek olduğu saptanır. Serbest hafif zincir oranı (κ:λ) genellikle normaldir. Serum kreatinin düzeyleri normal sınırlardadır (8). Tanı sırasında ölçülen serum kappa LC düzeyinin daha yüksek bir akciğer nakli veya ölüm olasılığı ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (13). Kemik iliği biyopsisi veya aspirasyonu yapılan bazı hastalarda %10'un üzerinde plazmasitoz saptanmış olması, LCDD'nin hematolojik malignite ile ilişkili olabileceğini göstermiş de (24,25), immünohistolojik incelemede kemik iliği anormalliği saptanmaması pulmoner LCDD olasılığını dışlamamalıdır.

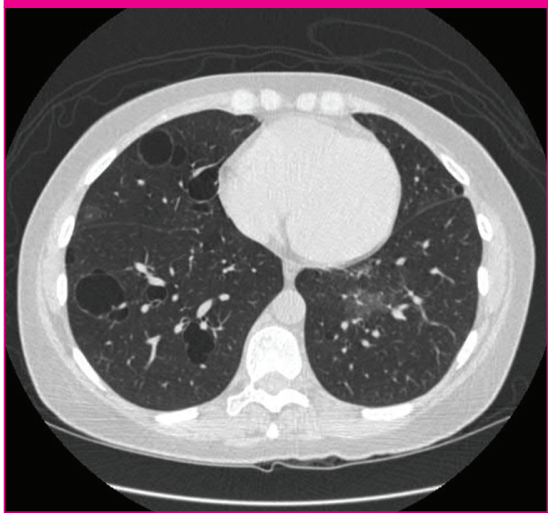
Görüntüleme Bulguları

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)'de sık saptanan bulgular kistler ve nodüllerdir. Kistler genellikle ince duvarlı, perivasküler ve bilateral yerleşimlidir, duvarlarında veya kistin içinden geçen damarlar bulunur. Kistlerin boyutları ve sayıları yavaşça artabilir ve bunlar birleşerek düzensiz şekiller oluşturabilir (10). Ağırlıklı olarak akciğerin orta-alt zonlarında ve rastgele aksiyel dağılım gösterebilir. Bazı hastalarda septalı ve lobüle veya düzensiz yapıda kistler de görülebilir. Hastaların çoğunda 1 ila 5 arasında kist bulunurken, 1/3'ünde 20'den fazla kist saptanabilir, kist boyutları genellikle 10-29 mm'dir (Şekil 1) (2,8).

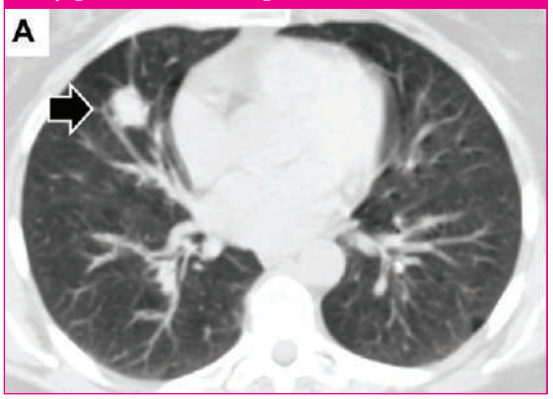
Nodüller ortalama 10 mm çaplıdır, genellikle multipl ve solid yapıdadır, zonal dağılım göstermez, bazen lobüle kontürlü olabilir, sınırları düzensizdir, kavitasyon içermez, nadiren kalsifikasyon ve hava bronkogramı içerebilir (Şekil 2) (2,10).

Bazı nodüller halo bulgusu ve spikülasyon içerebilir (9). Solid nodüller kadar subsolid nodüller de yaygın olabilir (8). Nodüllerin FDG tutulumu değişkendir (medyan SUVmax 2,2; aralık 1,9-6,0) (8). Bazen görünüm nodüler infiltrat olmaksızın esas olarak variköz bronşiektaziden oluşabilir (13). LCDD'de ince duvarlı bronşiektazi ile kistik değişikliklerin birlikteliği, özellikle lenfanjioleiyomiyomatozis ve Birt-Hogg-Dubé sendromu gibi diğer kistik akciğer hastalıklardan ayırımında değerli bir bulgudur.

Şekil 1. LCDD'de multipl, bilateral, alt zon baskın, ince duvarlı kistler.



Şekil 2. LCDD'de sağ orta lobda yerleşik yaklaşık 2 cm çapında solid lobüle pulmoner nodül.



Hastaların radyolojik takiplerinde genellikle kist ve nodüllerin boyut veya sayısında değişiklik saptanmaz. Bazen yeni gelişen nodül veya kistler olabilir, mevcut nodül boyutu küçülebilir/büyüyebilir (9,10). YRBT'de saptanabilecek diğer bulgular; buzlu cam alanları, retikülasyonlar, sentrilobüler ve paraseptal amfizem, bronş duvarı kalınlaşması, dependen atelektazi, genişlemiş ve kalsifik olabilen mediastinal lenf nodlarıdır (2,9,10).

Tedavi

LCDD tedavisinin amacı, anormal plazma hücresi çoğalmasını ve hafif zincir sentezini azaltmak, bunların etkilenen organlarda birikimini en aza indirmektir (26). Tedavi, hastalığın ilerleme hızına ve eğer tespit edilmişse altta yatan nedene göre kişiselleştirilmelidir. Ancak, farmakolojik tedavinin akciğer hastalığının doğal seyrini ne ölçüde değiştirdiği belirsizliğini korumaktadır.

Tedavi seçenekleri; bortezomib, talidomid ve onun analogları olan lenalidomid ve pomalidomid gibi immünomodülatör ilaçlar, daratumumab, otolog kök hücre nakli ve böbrek naklini içerir (27,28). Bortezomib (birinci nesil proteazom inhibitörü), çok sayıda LCDD olgusunda indüksiyon tedavisi olarak tercih edilmiştir (29,30). Bortezomib, ilk olarak multipl miyelom tedavisi için onaylanmış bir proteazom inhibitörüdür (31). Temel etki mekanizması, plazma hücrelerinde endoplazmik retikulum stresine bağlı apoptozu tetikleyen ubikuitin-proteazom sistemini hedeflemektir. Bortezomib hem kısa hem de uzun ömürlü plazma hücrelerini tüketerek dirençli Sjögren, dirençli SLE ve trombotik trombositopenik purpura gibi çeşitli antikor aracılı hastalıklarda etkinliğini kanıtlamıştır (32). Otoimmün hastalık öyküsü olan LCDD hastalarında immünoglobulin hafif zincirlerinin kaynağını monoklonal plazma hücreleri oluşturduğundan, bortezomib bu hastalığın tedavisinde söz konusu hücre grubunu hedef alabilir (6).

Böbrek tutulumu olan hastalarda siklofosfamid, bortezomib ve deksametazon içeren bir tedavi rejimi başlanabilir. Bu tedaviye rağmen, böbrek fonksiyonları kötüleşmeye devam eden hastalarda veya tedaviyi yan etkiler nedeniyle tolere edemeyen hastalarda daratumumab monoterapisi uygulanabilir (26).

Akciğerle sınırlı LCDD için net bir tedavi stratejisi bulunmamaktadır. Temel tedavi yaklaşımı, multipl miyelomda kullanılan tedaviler aracılığıyla monoklonal protein sentezini hedeflemektir. Otuzbir hastanın dahil edildiği bir kohortta, tedavi amacıyla altta yatan hafif zincir üretimini hedefleyen çeşitli ilaçlar (rituksimab, alkilleyici ajanlar, proteazom inhibitörü, deksametazon, antimetabolit) ve ayrıca otolog kan kök hücre nakli kullanılmıştır (13). Bu çalışmada, tedavi öncesi ve sonrası yıllık FEV1 düşüş hızında herhangi bir değişiklik gözlenmezken; melfalan ve prednizon (33) veya renal LCDD nedeniyle otolog kök hücre nakli (34) ile tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyonlarında iyileşme bildirilmiştir. İmmünomodülatör tedavi veya kemoterapi uygulanan olguların %75'inde serum hafif zincir düzeylerinin azaldığı, hastaların %48'ine bilateral akciğer nakli yapıldığı bildirilmiştir (13).

Sistemik tutulum saptanmayan hastalarda altı ayda bir paraproteinemi takibi, mutlak nötrofil sayısı izlemi ve BT taramalarını içeren konservatif bir yaklaşım sergilenebilir (35). Arteriyel kan gazı, egzersiz oksimetrisi ve SFT değerlerinin stabil seyrettiği hastalarda, ara sıra ortaya çıkan dispne ve göğüste sıkışma hissi için gerektiğinde kullanılmak üzere albuterol verilebilir (26). Sadece pulmoner tutulum olan olgular steroid ve MMF tedavisi ile takip edilebilir (36). Glukokortikoidlerin immünoglobulin üretimini baskıladığı (37), malign plazma hücrelerine karşı etkili olduğu ve plazma hücresi diskrazilerinin tedavisinde kullanılan ilaçlar olduğu bilinmektedir (38). Mikofenolat mofetilin etken maddesi olan mikofenolik asidin, B hücrelerinin aktivasyonunu ve farklılaşmasını engellediği ve aktive olmuş B hücrelerinden immünoglobulin salgılanmasını baskıladığı bilinmektedir (39). MMF+steroid tedavisine yanıt alınamadığında, bortezomib 2.4 mg (1.3 mg/m^2) + dexametazon (40 mg) kombinasyonu kullanılabilir (6).

Seçilmiş vakalarda, kemoterapiye alternatif olarak akciğer hacim küçültme cerrahisi düşünülebilir (40). Progresif hava yolu obstrüksiyonu gözlenen ve kemoterapiye yanıt vermeyen olgularda küratif tedavi seçeneği olarak çift taraflı akciğer nakli düşünülmeli ve hastalar nakil için erken dönemde sevk edilmelidir (13). Semptomların başlamasından 3, 10 ve 11 yıl sonra kistik pulmoner LCDD'nin progresyonu nedeniyle akciğer nakli gerektiren üç hasta bildirilmiştir (14). Nakil sonrasında herhangi bir nüks vakası bildirilmemiştir (41). Böbrek tutulumu olan hastalarda durum farklıdır, nakledilen organda böbrek hasarının ilerlemesi önlenemediğinden, son dönem böbrek hastalığında böbrek nakli bir seçenek olarak değerlendirilmemektedir (42). Kardiyak LCDD vakalarında ise, kalp naklinden sonraki üçüncü ayda LC birikimleri tespit edilmiştir (43).

Takip-Prognoz

Hastalığın seyri belirsiz olduğundan, hastaların seri solunum fonksiyon testleri ile izlenmesi uygundur. Takip süresince hastalar arasında FEV_1 düşüşü açısından değişkenlik gözlenebilir, akciğer fonksiyonlarındaki azalma genel olarak KOAH veya diğer multipl kistik akciğer hastalıklarına göre daha hızlı seyredebilir, difüzyon kapasitesi de ciddi şekilde bozulabilir (13). Bugüne kadar yayınlanan birçok vakada akciğer fonksiyonlarında ilerleyici bir kötüleşme ve sonrasında solunum yetmezliği bildirilmiştir (14,22,41). Ancak çok yakın zamanlı bir çalışmada, takip sürecinde solunum fonksiyon testlerinde ne bir kötüleşme ne de belirgin bir iyileşme gözlenmediği bildirilmiştir (36). Özellikle ΔFEV_1 değerinin yılda 127 mL'yi aştığı durumlarda, hastalığın ilerleyişini değerlendirmek ve olası nakil adaylarını belirlemek amacıyla 6-12 aylık aralıklarla akciğer fonksiyonlarının izlenmesi büyük önem taşımaktadır (13).

Spesifik bir tedavi almaksızın hastaların çoğunda progresyon olmadığı ve iyi bir prognoz sergilediğini bildiren araştırmacılar vardır (8).

Nakil olmaksızın sağkalım oranları 5 ve 10. yıllarda sırasıyla %70 ve %30 olarak bildirilmiştir. Yıllık FEV_1 kaybının 127 mL/yıl üzerinde olması, artmış ölüm veya nakil riski ile ilişkili bulunmuştur (13).

AMİLOİDOZ

Amiloidoz, yanlış katlanmış ve çözünmeyen proteinlerin hücre dışı birikimi sonucu ortaya çıkan ve interstisyel tutulum ile kendini gösterebilen nadir bir hastalıktır (44). Proteinlerin birikimi, etkilenen organlarda işlevsel hasara yol açar ve tedavi edilmediği takdirde ölümle sonuçlanabilir. On vaka/milyon kişi-yılı olarak tahmin edilen insidanslarıyla sistemik amiloidozlar, nadir hastalıklar arasında yer almaktadır (45). Yaklaşık 15 sistemik amiloidoz türü bilinmekte ve bunlar farklı amiloidojenik öncül proteinlere göre sınıflandırılmaktadır (46). Farklı sistemik amiloidoz tipleri Tablo 1'de özetlenmiştir (47).

Pulmoner tutulum, özellikle AL alt tipi olmak üzere, amiloidozlu hastaların yaklaşık %50'sinde görülür (48,49). Pulmoner amiloidoz histolojik olarak nispeten yaygın olsa da nadiren semptomatiktir. Hastalık nodüler, trakeobronşiyal veya diffüz alveoloseptal olmak üzere üç formda ortaya çıkabilir; bunlardan diffüz alveoloseptal form interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ile ilişkili olan varyanttır. Özellikle bu form oldukça nadir görülür (tahmini insidans milyon kişi-yılı başına bir-üç vakadır) ve tanı ile tedavi süreci önemli klinik zorluklar teşkil eder (45). Alveoloseptal amiloidozda, hafif zincirlerin alveolar septalar içinde birikmesi akciğer yapısını değiştirir ve radyolojik olarak; olağan interstisyel pnömoni (UIP), bağ dokusu hastalığı ile ilişkili İAH ve lenfanjitik karsinomatozisde görülen paternleri taklit edebilir. Yanlış tanı ve uygunsuz tedaviden kaçınmak için histolojik doğrulama şarttır (50).

Sistemik AL amiloidozunda tarama testleri, immünoglobulin serbest hafif zincir analizini değerlendirmek amacıyla idrar veya serum immünofiksasyonu

Tablo 1. Sistemik amiloidozun yaygın tipleri.

	Öncül protein	Kazanılmış/ Edinsel	Organ tutulumu	Semptom/ bulgu	Tedavi
Sistemik AL	Monoklonal LCs	Edinilmiş; plazma hücresi klonu kaynaklı	Beyin hariç tüm organlar	Organ tutulumuna bağlı	Kemoterapi/ ASCT
Lokalize AL	Monoklonal LCs	Edinilmiş; plazma hücresi klonu kaynaklı	Trakeobronşiyal ağaç, akciğerler, idrar kesesi, deri (diğerleri)	Tutuluma bağlı	Lokal tedavi
ATTRwt	Wild-tip transtiretin	Edinilmiş; yaşa bağlı	Kalp, yumuşak doku, akciğerler	Kalp yetmezliği	Kalp yetmezliği tedavisi
ATTRm	Mutasyona uğramış transtiretin	Kazanılmış	Kalp, periferik sinir sistemi, otonom sinir sistemi	Kalp yetmezliği ve periferik nöropati	Karaciğer transplantasyonu
AA	Apolipoprotein serum amiloid A	Edinilmiş, kronik inflamasyona bağlı	Kalp, böbrek, karaciğer, akciğerler	Nefrotik sendrom	Altta yatan hastalığın tedavisi

LCs: İmmünglobulin hafif zincir, ASCT: Otolog kök hücre transplantasyonu.

ve protein elektroforezini içerir (51), ancak doğrulama için doku biyopsisi gereklidir. Amioidozun kesin tanısı, Kongo kırmızısı boyaması ve polarize ışık altında karakteristik elma yeşili çift kırılma (birefringence) görülmesini gerektirir. Alt tiplendirme, immünohistokimya veya kütle spektrometrisi kullanılarak yapılabilir. Tanı için amiloid birikimlerini doğrulayan tek bir organ biyopsisi yeterli olsa da tanısal belirsizlik durumlarında ek biyopsiler gerekebilir (50). Kardiyak ve renal biyopsilerle ilişkili daha yüksek risk göz önüne alındığında, biyopsi için en çok tercih edilen bölgeler kemik iliği veya yağ dokusu aspirasyon alanlarıdır (52). Minör tükürük bezleri, biyopsi açısından kolay erişilebilir ve güvenli bir diğer bölgedir (53). Amiloidoz vakalarının %15'e varan bir kısmında kemik iliği veya yağ dokusu aspirasyonu negatif sonuç verebilir (54).

Sistemik veya lokalize amiloidoz tanısı olan hastalarda, pulmoner amiloidoz tanısını doğrulamak amacıyla akciğer dokusu biyopsisi gerekir (55). Ancak akciğer biyopsisi; amiloidozdan etkilenen son derece kırılgan damar yapısı ve AL amiloidozunda görülen edinsel pıhtılaşma faktörü XI ve X eksiklikleri nedeniyle yüksek kanama riski taşır (56,57). Transbronşiyal Akciğer Kriyobiyopsisi (TBLC), cerrahi biyopsiye kıyasla daha düşük bir mortalite ve komplikasyon oranına sahiptir, İAH tanısında cerrahi biyopsiye alternatif olarak sunulmaktadır. Ussavarungsi ve ark., TBLC kullanılarak pulmoner amiloidoz tanısı konan olgu bildirmişlerdir (58). Daha yakın zamanda, Fujimoto ve ark., SLB yapılmaksızın TBLC ile AL birikimi saptanan 2 pulmoner amiloidoz olgusu bildirmiştir (59). Daha az invaziv bir işlem olan İnce İğne Aspirasyonu'nun da pulmoner ve mediastinal amiloidoz tanısını başarıyla koyabildiği bilinmektedir (60,61). Amiloidoz tanı algoritması Şekil 3'te sunulmuştur (55).

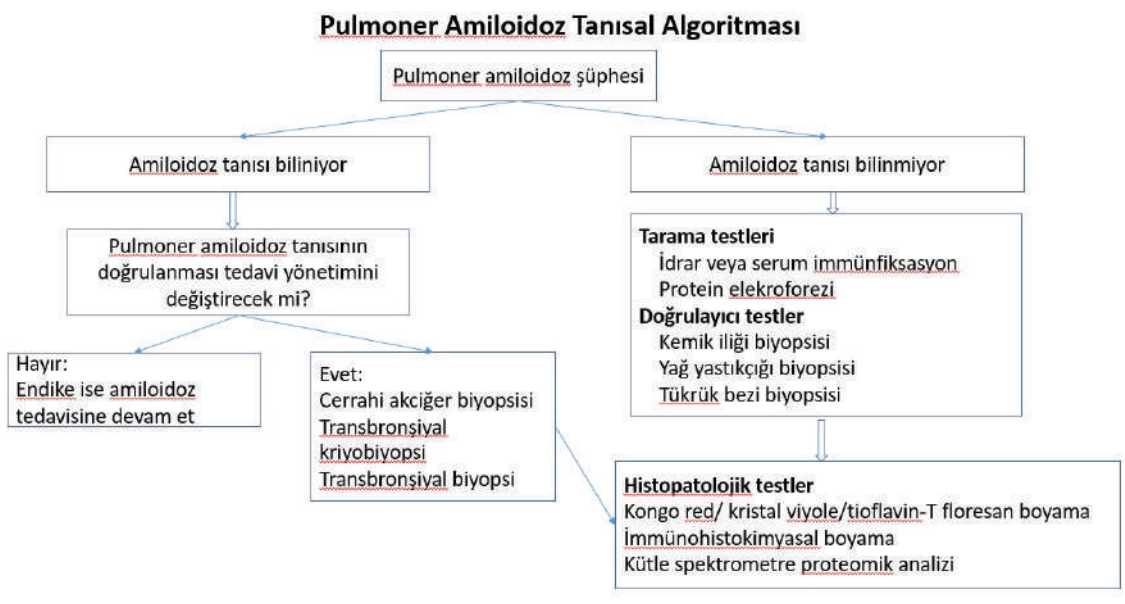
Amiloidoz ayırıcı tanısında idiyopatik interstisyel pnömoniler, neoplazmlar ve otoimmün hastalıklar yer almalıdır (50).

Tedavi, hastalığın klinik formuna göre kişiselleştirilir: Sistemik AL amiloidozu tipik olarak kemoterapi ve/veya otolog nakil gerektirirken, lokalize hastalık semptomatik olarak veya cerrahi rezeksiyonla yönetilebilir. Yaygın pulmoner tutulumun olduğu vakalarda immünsüpresif tedavi düşünülebilir. Sistemik AL amiloidozu için güncel standart tedavi yaklaşımı daratumumab-CyBorD kombinasyonunu içermektedir (62). Lokalize pulmoner amiloidoz olgularında azatioprin ve düşük doz prednizon kullanımı düşünülebilir (50). Pulmoner amiloidozun tedavi algoritması Şekil 4'te sunulmuştur (63).

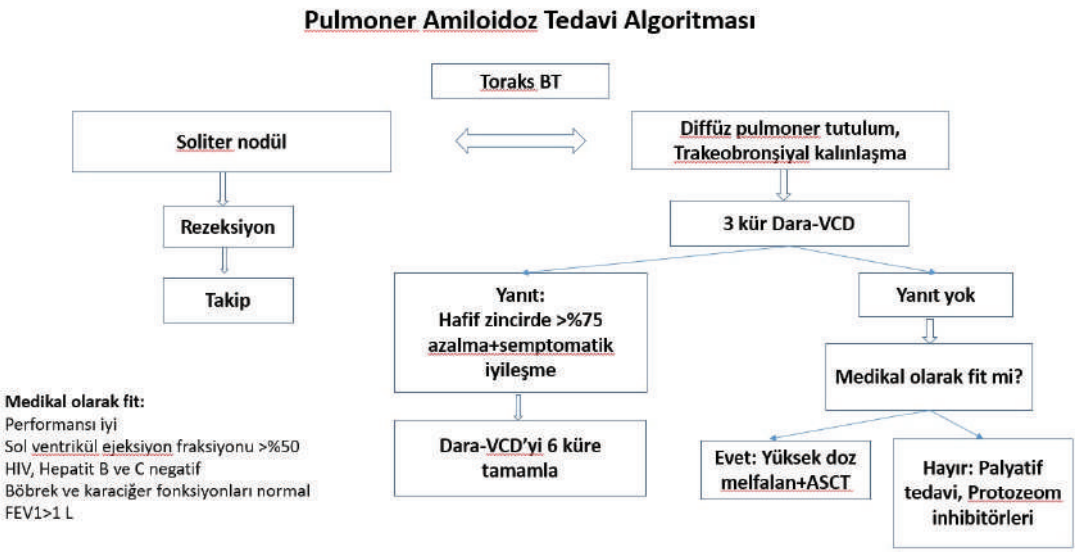
Nodüler Pulmoner Amiloidoz

Pulmoner amiloidoma olarak da adlandırılan "Nodüler pulmoner amiloidoz" genellikle lokalizedir ve akciğer radyografisinde tesadüfen saptanır. Genellikle lokalize AL (immünoglobulin hafif zincir) veya AL/AH (karışık immünoglobulin hafif zincir/ağır zincir)

Şekil 3. Pulmoner amiloidoz tanısal algoritması.



Şekil 4. Pulmoner amiloidoz tedavi algoritması.



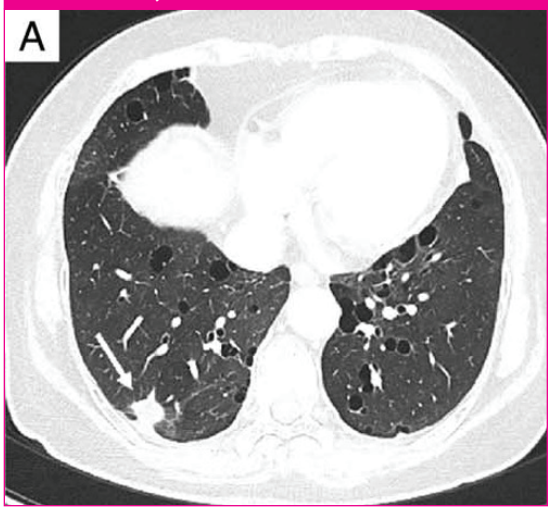
amiloidozu şeklindedir (64,65). Nodüler pulmoner amiloidoz hastalarının ortalama yaşı 67'dir ve erkek/kadın oranı 3/2'dir (66,67). Pulmoner nodüler AL amiloidozlu 47 hastanın sonuçlarının bildirildiği çalışmada, hastaların ortanca yaşı 65,5 (36-80) ve 13'ü erkek olarak bildirilmiştir (68).

Nodüler amiloidoz genellikle değişken büyüklükte, sınırları belirgin ve bilateral olabilen periferik subplevral yerleşimli, olguların %30-50'sinde kalsifiye olabilen nodüller şeklindedir (69). Amiloid birikimine bağlı hava yolu inflamasyonu nedeniyle akciğerlerde kist oluşumuna da yol açabilir. Pulmoner amiloidozlu 187 olgunun incelendiği bir çalışmada, hastaların %11,2'sinde kistik akciğer hastalığı bildirilmiştir ve bu kistlerin tipik olarak küçük (< 1 cm) ve bilateral simetrik nitelikte olduğu vurgulanmıştır (Şekil 5) (70).

Nodüler pulmoner amiloidoz vakalarının çoğunda altta yatan bir lenfoproliferatif bozukluk olduğuna inanılmaktadır (64). Çoğu vakada klonal bir B hücre popülasyonu saptanır (72).

Histolojik olarak, nodüller iyi sınırlanmış olup homojen, yoğun eozinofilik maddeden oluşmaktadır. Genellikle nodüllerin içinde veya bitişiğinde küçük lenfosit ve plazma hücresi kümeleri bulunur. Amiloidden şüpheleniliyorsa, Kongo kırmızısı boyaması yapılmalı ve amiloid tiplemesi gereklidir. İlginç bir şekilde, nodüler pulmoner amiloidozda hafif zincirler, sistemik AL amiloidozun çoğu vakasında gözlenen λ baskınlığının aksine, λ tipinden daha sık κ tipindedir

Şekil 5. Nodüler pulmoner amiloidoz; bilateral multipl kistik lezyonlar, sağ alt lobda irregular, keskin sınırlı, solid nodül.



ve oran 3:1'dir (64). Nodüler pulmoner amiloidozun ayırıcı tanıları arasında pulmoner hyalinize granülom, malignite ve hafif zincir birikim hastalığı yer almaktadır (73).

Nodüler pulmoner amiloidozun prognozu özellikle lokalize olgularda iyidir. Nodüler amiloidoz genellikle basit eksizyon tedavisine iyi yanıt verir (47). Lokalize amiloidoz tedavisinde bazen cerrahi müdahale, bazen kemoterapi gerekebilir (68). Pulmoner MALT lenfoması ile ilişkili olgularda tedavi stratejileri klinik

tabloya ve hastalığın seyrine bağlı olarak, yakın izlem veya kombinasyon tedavisi şeklinde değişiklik gösterir (74,75). MALT lenfoması nedeniyle tedavi edilen hastalarda olası geç nüks riski bulunduğundan periyodik takip önemlidir (76).

Diffüz Alveolar Septal Amiloidoz

Diffüz alveoler-septal amiloidoz, diğer adıyla yaygın parankimal amiloidoz, alveoler septalarda ve damar duvarlarında amiloid birikintilerinin bulunmasıyla karakterizedir. Kural olarak sistemik amiloidozun parçasıdır, ancak sistemik hastalık bulgusu olmayan yaygın alveolar-septal amiloidoz vakaları da bildirilmiştir (77). Genellikle sistemik AL amiloidozu ile ilişkilidir; bununla birlikte, sistemik AA, sistemik ATTRwt ve sistemik kalıtsal ATTR amiloidozunun neden olduğu yaygın alveolar-septal amiloidoz vakaları da rapor edilmiştir (67,78).

Pulmoner tutulum klinik tabloya nadiren hakim olduğundan, patologlar diffüz alveolar-septal amiloidozla çoğunlukla postmortem bir bulgu olarak karşılaşırlar. Postmortem seriler, sistemik AL amiloidozunda diffüz parankimal amiloid birikiminin yaygın olduğunu doğrulamıştır. Bir otopsi serisinde; ATTRwt kardiyak amiloidozlu hastaların %14'ü, AL amiloidozlu hastaların %10'u ve multipl miyelomlu hastaların %4'ü dahil olmak üzere, amiloidozlu toplam 223 olgunun %30'unda pulmoner tutulum saptanmıştır (79). Pulmoner amiloidozu olan 76 hastanın incelendiği çalışmada, en sık konulan tanının AL amiloidozu olduğu, 59 hastada alveolar septum tutulumu olduğu ve en yaygın ölüm nedeninin kardiyak amiloidoz olduğu bildirilmiştir (80).

Diffüz alveolar septal amiloidoz YRBT'de; retiküler opasiteler, interlobüler septal kalınlaşma, mikronodüller ve daha az sıklıkla buzlu cam görünümü, traksiyon bronşektazileri ve bal peteği görünümü ile kendini gösterir (81). Diffüz amiloidoza bazen mediastinal lenfadenopati eşlik eder. Belirgin klinik bulguları olan hastalarda bile interstisyel opasiteler silik olabilir (82,83). Eski verilerde AL amiloidozu olan hastalarda yaygın veya akciğerin alt kısımlarında yerleşim gösteren retiküler ya da retikülonodüler infiltratlar tanımlamıştır (Şekil 6) (67).

Patolojik olarak lezyonlar tipik olarak hiposellülerdir, ancak az sayıda plazma hücresi bulunabilir. Diffüz alveolar-septal amiloidozda dev hücreler genellikle görülmez (47).

Hafif zincir birikim hastalığında akciğer tutulumu, diffüz alveolar-septal amiloidozu veya nodüler pulmoner amiloidozu taklit edebilir (16). LCDD'nin diffüz formu, histolojik olarak diffüz alveolar-septal amiloidozdan ayırt edilemez. Ancak amiloid yapıda olmayan hafif zincir birikimleri Kongo kırmızısı boyası ile negatif sonuç verir. Ayrıca, elektron mikroskobu, amiloidozda görülen tipik fibriller yerine granüler bir materyal ortaya koyar. Kural olarak hafif zincir birikim hastalığında κ hafif zincirleri üretilirken, sistemik AL amiloidozu ve diffüz alveolar-septal amiloidozda λ hafif zincirleri daha yaygındır (4,10).

Şekil 6. Diffüz buzlu cam görünümleri, interlobüler septal kalınlaşma, fissural kalınlaşma, bilateral hiler ve mediastinal LAP.



Diffüz pulmoner amiloidoz daha ağır bir klinik tablo sergiler. Birikimler interstisyumu tutar ve gaz değişimini etkiler. Hastalar ilerleyici bir interstisyel akciğer hastalığı tablosuyla başvururlar. Yaygın tutulumu olan hastalarda mikronodüller ve alveolar septal birikimler bir arada bulunabilir. Ayrıca, kistler ve kalsifikasyonlar da görülebilir (84). Solunum fonksiyon testinde restriktif patern, DLCO değerinde azalma ve eforla ilişkili hipoksi saptanabilir. Pulmoner amiloidozun daha lokalize seyreden diğer formlarında SFT normal olabilir (47).

Vasküler birikimler yaygındır ancak nadiren klinik açıdan önem taşır, ancak pulmoner hipertansiyona yol açabilirler (85). Patolojik açıdan bu durum, arterlerin media tabakasındaki birikimlerle karakterizedir. Pulmoner hipertansiyon, sistemik AL amiloidozda ve daha seyrek olarak ailesel Akdeniz ateşine ikincil gelişen AA amiloidozda ortaya çıkabilir (86). Nadiren, kan damarlarının tutulumu, bronşiyal kanamanın eşlik ettiği arteriyel diseksiyona, pulmoner hematomlara veya arteriyovenöz fistüllere yol açabilir (87).

Diffüz alveolar-septal amiloidozun tedavisi, altta yatan sistemik amiloidoz tablosuna göre planlanır. AL amiloidozunda, dolaşımdaki serbest hafif zincir konsantrasyonunun hızla ve belirgin ölçüde azaltılması, organ işlev bozukluğunun düzelmesini ve sağkalım süresinin uzamasını sağlar (88,89). Sistemik tedavinin amacı, sağkalımı artırmak için hızla tam hematolojik yanıta ulaşmaktır. Tam hematolojik yanıt; sıklıkla protein elektroforezi ve immünfiksasyonda monoklonal proteinin bulunmaması ve serbest hafif zincir oranının normal olması şeklinde tanımlanır. Hastada refrakter hastalık mevcutsa, diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. AL amiloidoz tedavisi riske göre uyarlanmalı, dozu azaltılmış kemoterapi rejimleri temel alınmalı ve özellikle tanı sonrası kritik aylarda tedavinin tolere edilebilirliği çok yakından izlenmelidir (90). Kemoterapinin etkinliğinin sık aralıklarla değerlendirilmesi önemlidir.

Amiloidozun nadir görülmesi nedeniyle randomize kontrollü çalışmaların yürütülmesi zor olmuştur. Bu nedenle tedaviler, multipl miyelom tedavi algoritmaları örnek alınarak yapılandırılmıştır (91). Başlangıçta hastalar, DNA sentezini bozan bir alkilleyici ajan olan melfalan ve deksametazon (MDex) ile tedavi edilmiştir (90,91). Daha sonra, miyelom tedavisindeki başarısı nedeniyle, bir proteozom inhibitörü olan bortezomib olası bir tedavi seçeneği olarak kullanıma girmiştir (91). Faz III, randomize ve açık etiketli çalışmada, bortezomib, melfalan ve deksametazon (BMDex) kullanımının, MDex'e kıyasla daha iyi bir hematolojik yanıt ve genel sağkalım oranı sağladığı gösterilmiştir (92). Ancak sitopeni, nöropati ve kalp yetmezliği gibi önemli yan etkiler de görülmüştür. Bir süre boyunca tercih edilen tedavi yöntemi, melfalan yerine farklı bir alkilleyici ajan olan siklofosfamidin kullanıldığı CyBorD rejimi olmuştur (93,94).

O tarihten bu yana yeni tedavi önerileri sunulmuştur. Mevcut öneri, hızlı ve derin hematolojik yanıtlar oluşturmadaki etkinliği nedeniyle, CyBorD'un birinci basamak tedavi olarak daratumumab ile birlikte (dara-VCD) uygulanması yönündedir (90-92). Faz III, randomize ve açık etiketli bir çalışma olan ANDROMEDA çalışması, dara-VCD tedavisinin, CyBorD tedavisine kıyasla daha kısa bir medyan sürede daha fazla sayıda tam hematolojik yanıt sağladığını ortaya koymuştur (92).

Dara-VCD ile tedavinin halihazırda en az üç kür uygulanması önerilmektedir. Üç kürün sonunda yetersiz yanıt alınması durumunda, tedavi planı yeniden değerlendirilmelidir (91). Kemoterapiye yanıt alınamadığında bir sonraki adım otolog kök hücre nakli (ASCT) uygulaması olabilir. Ancak bu işlem, yüksek doz melfalan kullanımını gerektirir. Hastaların fonksiyonel durumuna ve eşlik eden tıbbi rahatsızlıklarına bağlı olarak, bu yöntem uygun bir seçenek olabilir veya olmayabilir. Hastaların ASCT için uygun olmaması durumunda, karfilzomib ve iksazomib gibi ikinci kuşak selektif proteazom inhibitörleri ile tedavi, umut verici sonraki basamak seçenekleridir (91).

Evre 3B AL amiloidozu olan hastalarda daratumumab monoterapisini araştıran, devam etmekte olan açık etiketli bir faz II çalışması (www.clinicaltrials.gov NCT04131309) mevcuttur (95). Eğer bu çalışma daratumumab monoterapisinin kullanımını desteklerse, ilacın ağırlıklı olarak pulmoner amiloidoz görülen hastalardaki etkinliğini araştırmak yararlı olacaktır.

Bireysel hasta yönetiminde; tutulan ve tutulmayan serbest hafif zincirler arasındaki farka, N-terminal pro-beyin natriüretik peptid düzeyine ve proteinüriye dayalı hematolojik, kardiyak ve renal yanıt kriterleri kullanılmalıdır (89,96). Akciğer amiloidozunun varlığı tedavi stratejilerini sınırlayabilir; özellikle DLCO değeri %50'nin altında olan hastalar otolog kök hücre nakli açısından değerlendirilemez (97).

Trakeobronşiyal Amiloidoz

Trakeobronşiyal amiloidoz, çoğunlukla multifokal submukozal plaklar şeklinde ortaya çıkan, genellikle saptanabilir sistemik lenfoplazmositik klonal proliferasyonla ilişkili olmayan, organla sınırlı bir amiloidoz türüdür (98). Çoğunlukla lokalize bir AL amiloidoz formu olarak ortaya çıkar. Ayrıca, sistemik AL veya AA amiloidozu ile ilişkili olarak da görülebilir (99) veya daha az sıklıkla Sjögren hastalığı gibi otoimmün hastalıklarla birlikte ortaya çıkar (100).

Akciğer parankimi tipik olarak etkilenmez, ancak laringeal ve trakeal amiloidozun birlikteliği tanımlanmıştır (101). Subglottik amiloidoz, spirometride sabit hava yolu tıkanıklığı ile birlikte şiddetli dispneye neden olabilir (102). Trakeobronşiyal amiloidozlu hastaların ortalama yaşı 50-60'tır ve cinsiyet farkı yoktur. Ancak bazı çalışmalar, hastalığın erken yaşlarda görüldüğü durumlarda kadınlarda daha sık olduğunu öne sürmektedir (99).

Hastalar öksürük ve bazen bol miktarda olabilen hemoptizi ile başvurabilir. Hava yollarındaki daralma wheezing, distal atelektazi, tekrarlayan pnömoni veya lober kollapsa yol açabilir, ayrıca izole nodüller endobronşiyal neoplazi ile karıştırılabilir (103,104). BT'de,

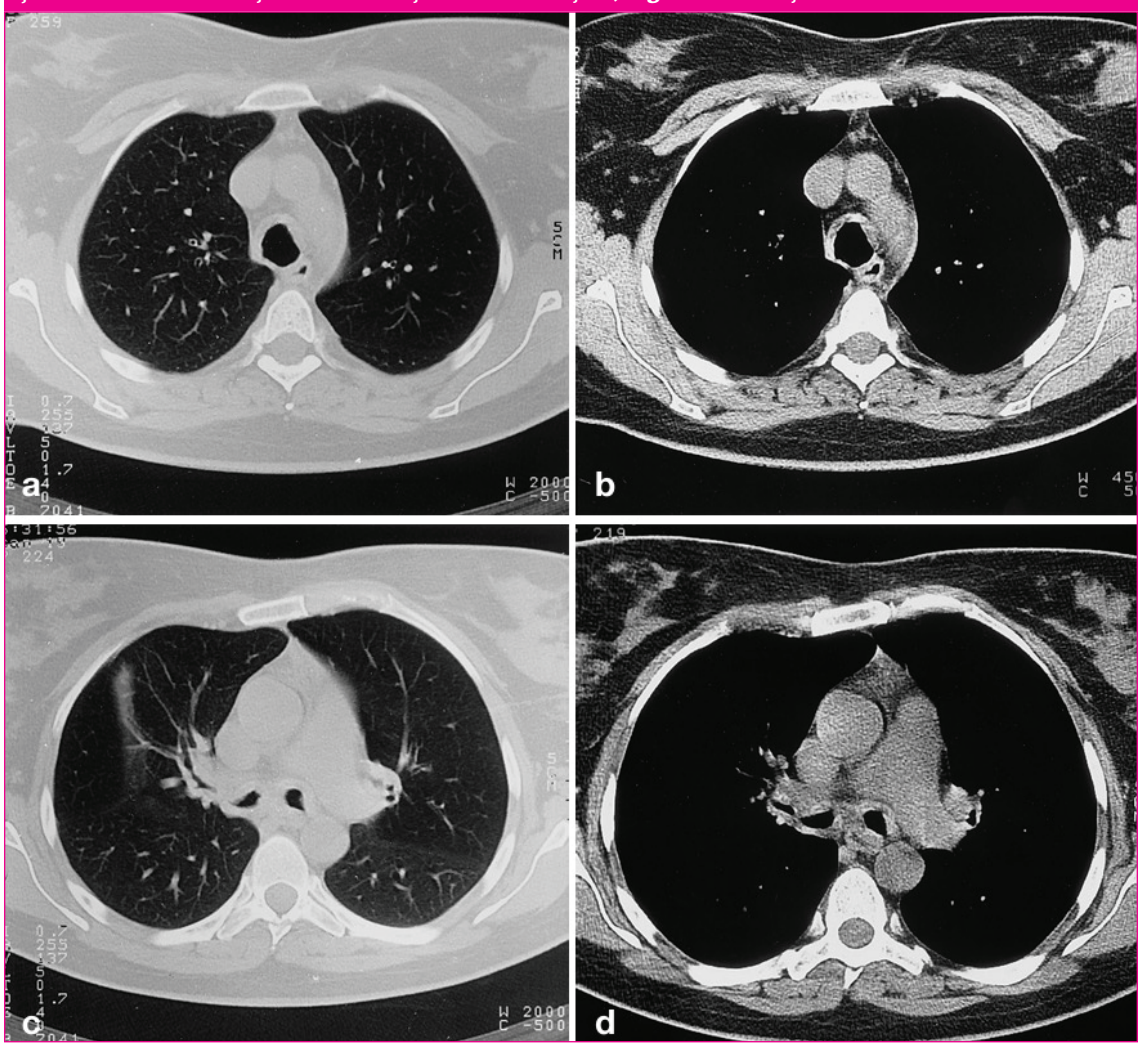
kalsifikasyonun eşlik edebileceği trakea ve bronş duvarı kalınlaşması izlenir, kalsifikasyonlar genellikle trakeanın arka duvarını tutmaz (Şekil 7) (102).

Proksimal havayolu hastalığı olan hastalarda hava akımı azalır, distal havayolu hastalığı olanlarda hava akımı normaldir. Amiloid birikintileri tipik olarak trakeanın arka duvarını tutar. Lezyonlar kırılgandır ve biyopsi sonrasında kanayabilir. Birikintiler submukoza ve kan damarlarında yerleşiktir, sıklıkla plazma hücreleri ve dev hücrelerle ilişkilidir (78). Yassı epitel metaplazisi epiteli etkileyebilir ve karsinom ile karıştırılabilir (106).

Tanı, bronkoskopi ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile konulur. Bronkoskopi; biyopsi sırasında sıklıkla kolayca kırılabilen ve kanamaya yatkın olan submukozal lezyonlar, psödotümörler, nodüller ve kalsifiye kitleler dahil olmak üzere karakteristik mukozal anormallikleri ortaya çıkarabilir (69).

Trakeobronşiyal amiloidozun yönetimi büyük ölçüde semptomlara dayanır. Etkili bir tedavi yöntemi, AL amiloid birikimlerini azalttığı ve B-hücresi aktivitesini baskıladığı gösterilmiş olan eksternal ışın radyoterapisidir (107,108). Radyoterapinin özofagus hasarı ve pnömonitis gibi riskleri olmasına rağmen, hastaların %82'sine varan bir kısmının radyoterapi sonrasında semptomlarda en azından kısmi bir iyileşme yaşadığını göstermektedir (108). Kemoterapi genellikle daha az etkilidir. Etkinliği henüz kanıtlanmamış olsa da kolşisin potansiyel bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (109). Ciddi hava yolu tıkanıklığı olan vakalarda, semptomları hafifletmek amacıyla -çoğunlukla lazer tedavisi (örneğin; YAG veya CO_2 lazerleri) ile kombine edilerek- rezeksiyon veya kütle küçültme (debulking) gibi cerrahi müdahaleler uygulanabilir (69).

Şekil 7. Trakea ve bronş duvarlarında çevresel kalınlaşma, sağ üst lob bronşunda daralma.



Prognoz

Amiloidozun prognozu, altta yatan amiloidoz tipine, organ tutulumunun niteliğine, sayısına ve yaygınlığına bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik gösterir. İleri evrede tespit edilen sistemik AL amiloidozu, dört ila altı ay gibi kısa bir medyan sağkalım süresiyle kötü prognoza sahiptir. Ölümcül seyir büyük ölçüde kalp tutulumuna bağlanmaktadır (91). AL amiloidozu ile birlikte seyreden multipl miyelom varlığında prognoz, yalnızca AL amiloidozu olan vakalara kıyasla önemli ölçüde daha kötüdür (110). Öte yandan, sınırlı organ tutulumu gösteren amiloidoz daha iyi bir prognoza sahiptir ve mevcut tedavilerle beklenen medyan sağkalım süresi beş yılın üzerindedir (111). Son yirmi yılda, erken teşhisin genel sağkalımı artırması ve mortaliteyi düşürmesi sayesinde AL amiloidozlu hastalardaki klinik sonuçlar istikrarlı bir şekilde iyileşmiştir (111).

Pulmoner amiloidozun prognozu, hastalığın ortaya çıkış şekline göre değişiklik gösterir. Genel olarak, nodüler pulmoner amiloidozun uzun dönem prognozu mükemmeldir çünkü vakaların çoğu lokalizedir ve cerrahi eksizyon küratiftir (112). Buna karşılık, diffüz alveolar septal amiloidoz, pulmoner amiloidoz formları arasında en kötü prognoza sahip olanıdır. Trakeobronşiyal amiloidozun bildirilen prognozu değişkenlik göstermekle birlikte; sistemik hastalığın varlığının yanı sıra, büyük ölçüde hava yolu tutulumunun yeri ve yaygınlığına bağlı olarak, %30'luk beş yıllık sağkalım ile %70'lik 10 yıllık sağkalım arasında değişen oranlar bildirilmiştir (113-115). Kistik amiloidozda hastalık ilerleyici bir seyir izleyebilir. Zamora ve ark. tarafından bildirilen kistik amiloidozlu 21 hastadan dördü, beş yıllık takip süresinde hayatını kaybetmiştir (70). Otopsi ile doğrulanmış pulmoner amiloidozlu 76 hastanın incelendiği bir çalışmada, yalnızca bir ölüm doğrudan pulmoner amiloidoza atfedilmiştir. Söz konusu hasta, tekrarlayan plevral efüzyonla komplike olan yaygın pulmoner alveolar septal amiloidoza bağlı solunum yetmezliği nedeniyle hayatını kaybetmiştir (80). Bildirilen diğer pulmoner kaynaklı ölüm nedenleri arasında, damar duvarlarındaki amiloid birikiminin yol açtığı arter rüptürüne bağlı masif hemoptizi ve bir pulmoner amiloidoz olgusunda transbronşiyal biyopsinin komplikasyonu olarak gelişen pulmoner kanama yer almaktadır (87,116).

Sonuç olarak, pulmoner LCDD ve pulmoner amiloidoz nadir görülen ve yeterince tanınmayan klinik tablolardır. Her iki hastalık için de doğru tanı ve tedavi yönetimi için histolojik doğrulama vazgeçilmezdir. Özellikle açıklanamayan interstisyel paternleri ve monoklonal gamopatileri olan hastalarda, pulmoner LCDD ve pulmoner amiloidoz İAH tanı algoritmasında sistematik olarak değerlendirilmelidir. Klinisyenler, özellikle otoimmün bir hastalık zemininde kistik akciğer hastalığını değerlendirirken bu hastalıklardan şüphe etmelidir. İAH hastalarının bu zorlu alt grubunda en uygun tedaviyi sağlamak ve tanısal gecikmeleri önlemek adına multidisipliner bir yaklaşım esastır.

KAYNAKLAR

1. *Randall RE, Williamson WCJ, Mullinax F, et al. Manifestations of systemic light chain deposition. Am J Med 1976; 60(2): 293-9.*
2. *Gonzalez TV, Roden AC, Bartholmai BJ, Lindell RM. Pulmonary light chain deposition disease: Case series and review of the literature. Radiol Case Rep 2024; 19: 3763-9.*
3. *Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7(2): 231.*
4. *Kijner CH, Yousem SA. Systemic light chain deposition disease presenting as multiple pulmonary nodules. A case report and review of the literature. Am J Surg Pathol 1988; 12: 405-13.*
5. *Colombat M, Caudroy S, Lagonotte E, et al. Pathomechanisms of cyst formation in pulmonary light chain deposition disease. Eur Respir J 2008; 32(5): 1399-1403.*
6. *Xu X, Wang L, Zhou C, et al. Pulmonary light chain deposition disease secondary to Sjögren disease: a case report. Front Immunol 2026; 17: 1747455.*
7. *Rho L, Qiu L, Strauchen J, et al. Pulmonary manifestations of light chain deposition disease. Respirology 2009; 14: 767-70.*
8. *Baqir M, Moua T, White D, et al. Pulmonary nodular and cystic light chain deposition disease: A retrospective review of 10 cases. Respir Med 2020; 164: 105896.*
9. *Wei P, Tao R, Liu Y, et al. Pulmonary light chain deposition disease: A case series and literature review. Ann Transl Med 2020; 8(9): 588.*
10. *Sheard S, Nicholson A, Edmunds L, et al. Pulmonary light-chain deposition disease: CT and pathology findings in nine patients. Clin Radiol 2015; 70(5): 515-22.*
11. *Arrossi AV, Merzianu M, Farver C, et al. Nodular pulmonary light chain deposition disease: an entity associated with Sjögren syndrome or marginal zone lymphoma. J Clin Pathol 2016; 69: 490-6.*
12. *Gibier JB, Perbet R, Lopez B, et al. Paraffin immunofluorescence increases light-chain detection in extra-renal light chain amyloidosis and other light-chain associated diseases. Arch Pathol Lab Med 2021; 145: 352-8.*
13. *Lestelle F, Beigelman C, Rotzinger D, et al. OrphaLung network. Phenotypes and outcome of diffuse pulmonary non-amyloid light chain deposition disease. Respir Res 2024; 25(1): 159.*

14. *Colombat M, Stern M, Groussard O, et al. Pulmonary cystic disorder related to light chain deposition disease. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173 (7): 777-80.*
15. *Jensen L and Mann H. Cystic lung disease from protein deposition: pathogenesis and associated conditions. Curr Radiol Rep 2018; 6(3): 1-10.*
16. *Bhargava P, Rushin JM, Rusnock EJ, et al. Pulmonary light chain deposition disease: report of five cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 2007; 31: 267-76.*
17. *Miró O, Fernández-Solá J, Gómez-Angelats E, et al. Tracheobronchomegaly associated with light chain deposition disease. Arch Bronconeumol 1994; 30: 508-10.*
18. *Colombat M, Gounant V, Mal H, et al. Light chain deposition disease involving the airways: diagnosis by fibreoptic bonchoscopy. Eur Respir J 2007; 29: 1057-60.*
19. *Girard N, Vasiljevic A, Cottin V, et al. Respiratory failure with diffuse bronchiectases and cryoglobulinaemia. Eur Respir J 2008; 31: 1374-8.*
20. *Ronco PM, Alyanakian MA, Mougenot B, Aucouturier P. Light chain deposition disease: a model of glomerulosclerosis defined at the molecular level. J Am Soc Nephrol 2001; 12:1558-65.*
21. *Fogo A, Lusco M, Najafian B, Alpers C. AJKD Atlas of renal pathology: light chain deposition disease. Am J Kidney Dis 2015; 66(6): e47-8.*
22. *Colombat M, Mai H, Copie-Bergman C, et al. Primary cystic lung light chain deposition disease: a clinicopathologic entity derived from unmutated B cells with a stereotyped IGHV4-34/IGKV1 receptor. Blood 2008; 112(5): 2004-12.*
23. *Rendo M, Franks TJ, Galvin JR, et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of pulmonary light chain deposition disease. Chest 2021; 160 (1): 13-7.*
24. *Kato T, Muto H, Hishima T, et al. A 56-year-old woman with multiple pulmonary cysts and severe chest Pain. Chest 2018; 153: 105-12.*
25. *Clayden RC, Macdonald D, Oikonomou A, Cheung MC. Cystic lung disease with kappa light chain deposition in newly diagnosed multiple myeloma. Br J Haematol 2020; 188: 201.*
26. *Angsupat P, Moua T. Dyspnea and cough in a 68-year-old female with light chain deposition disease. Respira Med Case Rep 2023; 43: 101839.*
27. *Gertz MA. Managing light chain deposition disease. Leuk Lymphoma 2012; 53 (2): 183-4.*
28. *Lorenz EC, Gertz MA, Fervenza FC, et al. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 2052-7.*
29. *Tovar N, Cibeira MT, Rosinol L, et al. Bortezomib/dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation as front line treatment for light-chain deposition disease. Eur J Haematol 2012; 89(4): 340-4.*
30. *Minarik J, Scudla V, Tichy T, et al. Induction treatment of light chain deposition disease with bortezomib: rapid hematological response with persistence of renal involvement. Leuk Lymphoma 2012; 53(2): 330-1.*
31. *Yang H, Zonder JA, Dou QP. Clinical development of novel proteasome inhibitors for cancer treatment. Expert Opin Investig Drugs 2009; 18: 957-71.*
32. *Hofmann K, Clauder AK, Manz RA. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases. Front Immunol 2018; 9: 835.*
33. *Heilman RL, Velosa JA, Holley KE, et al. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. Am J Kidney Dis 1992; 20: 34-41.*
34. *Royer B, Arnulf B, Martinez F, et al. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. Kidney Int 2004; 65: 642-8.*
35. *Pendyala M, Bandarupalli P, Kaur P, et al. Isolated pulmonary light chain deposition disease. EJCRIM 2026; 13: doi:10.12890/2026_006086.*
36. *Krauss-Schilling M, Fyllingen EH, Jørgensen A, et al. Light chain deposition disease - presenting with cystic pulmonary disorder as primary manifestation - A case report. Respir Med Case Rep 2026; 61: 102347.*
37. *Saxon A, Stevens RH, Ramer SJ, et al. Glucocorticoids administered in vivo inhibit human suppressor T lymphocyte function and diminish B lymphocyte responsiveness in in vitro immunoglobulin synthesis. J Clin Investig 1978; 61(4): 922-30.*
38. *Gehring U, Mohit B, Tomkins GM. Glucocorticoid action on hybrid clones derived from cultured myeloma and lymphoma cell lines. Proc Natl Acad Sci USA 1972; 69: 3124-7.*
39. *Karnell JL, Karnell FG, Stephens GL, et al. Mycophenolic acid differentially impacts B cell function depending on the stage of differentiation. J Immunol 2011; 187(7): 3603-12.*
40. *Delaey P, Plawny L, Nchimi A, et al. Effect of surgery of pulmonary cysts related to immunoglobulin light chain deposits. Rev Mal Respir 2020; 37: 180-6.*
41. *Hirschi S, Colombat M, Kessler R, et al. Lung transplantation for advanced cystic lung disease due to nonamyloid kappa light chain deposits. Ann Am Thorac Soc 2014; 11: 1025-31.*
42. *Leung N, Lager DJ, Gertz MA, et al. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. Am J Kidney Dis 2004; 43: 147-53.*
43. *Aimo A, Vergaro G, Pucci A, et al. Cardiac light-chain deposition disease relapsing in the transplanted heart. Amyloid 2017; 24: 135-7.*
44. *Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 2003; 349: 583-96.*
45. *Kyle R, Linos A, Beard C, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood 1992; 79: 1817-22.*
46. *Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification. International Society of Amyloidosis 2016 nomenclature guidelines. Amyloid 2016; 23: 209-13.*
47. *Milani P, Basset M, Russo F, et al. The lung in amyloidosis. Eur Respir Rev 2017; 26: 170046.*
48. *Baumgart JV, Stuhlmann-Laeisz C, Hegenbart U, et al. Local vs systemic pulmonary amyloidosis-impact on diagnostics and clinical management. Virchows Arch 2018; 473: 627-37.*
49. *de Almeida RR, Zanetti G, Pereira e Silva JL, et al. Respiratory tract amyloidosis: state-of-the-art review with a focus on pulmonary involvement. Lung 2015; 193: 875-83.*

50. *Cabrera-Cesar E, Garcia JL, de Pedro IP. Pulmonary amyloidosis as a differential diagnosis in interstitial lung disease. Open Respiratory Archives 2026; 8: 100506.*
51. *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(3): 499-504.*
52. *van Gameren II, Hazenberg BPC, Bijzet J, et al. Amyloid load in fat tissue reflects disease severity and predicts survival in amyloidosis. Arthritis Care Res 2010; 62(3): 296-301.*
53. *Foli A, Palladini G, Caporali R, et al. The role of minor salivary gland biopsy in the diagnosis of systemic amyloidosis: results of a prospective study in 62 patients. Amyloid 2011; 18 (sup1): 80-2.*
54. *Baqir M, Roden AC, Moua T. Amyloid in the lung. Semin Respir Crit Care Med 2020; 41(2): 299-310.*
55. *Riehani A, Soubani AO. The spectrum of pulmonary amyloidosis. Respir Med 2023; 218: 107407.*
56. *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 (2): 454-60.*
57. *McPherson RA, Onstad JW, Ugoretz RJ, Wolf PL. Coagulopathy in amyloidosis: combined deficiency of factors IX and X. Am J Hematol 1977; 3 (3): 225-35.*
58. *Ussavarungsi K, Kern RM, Roden AC, et al. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease. Chest 2017; 151 (2): 400-8.*
59. *Fujimoto K, Inomata M, Ito Y, et al. Pulmonary amyloidosis diagnosed via transbronchial lung cryobiopsy without surgical lung biopsy: a case series. Respir Med Case Rep 2022; 38: 10168.*
60. *Kaw YT, Esparza AR. Solitary pleural amyloid nodules occurring as coin lesions diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. Diagn Cytopathol 1991; 7 (3): 304-7.*
61. *Leiro V, Fernandez-Villar A, Bandres R, et al. Primary amyloidosis involving mediastinal lymph nodes: diagnosis by transbronchial needle aspiration. Respiration 2008; 76(2): 218-20.*
62. *Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis. N Engl J Med 2021; 385: 46-58.*
63. *Moy LN, Mirza M, Moskal B, et al. Pulmonary AL amyloidosis: A review and update on treatment options. Ann Med Surg 2022; 80: 104060.*
64. *Grogg KL, Aubry MC, Vrana JA, et al. Nodular pulmonary amyloidosis is characterized by localized immunoglobulin deposition and is frequently associated with an indolent B-cell lymphoproliferative disorder. Am J Surg Pathol 2013; 37: 406-12.*
65. *Kaplan B, Martin BM, Boykov O, et al. Co-deposition of amyloidogenic immunoglobulin light and heavy chains in localized pulmonary amyloidosis. Virchows Arch 2005; 447:756-61.*
66. *Chen KT. Amyloidosis presenting in the respiratory tract. Pathol Annu 1989; 24: 253-73.*
67. *Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. Ann Intern Med 1996; 124: 407-13.*
68. *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: 241-50.*
69. *Baqir M, Moua T, Ryu JH. Amyloid and light chain deposition disorders. Clin Chest Med 2025; 46: 711-25.*
70. *Zamora AC, White DB, Sykes AM, et al. Amyloid associated cystic lung disease. Chest 2016; 149(5): 1223-33.*
71. *Li F, Li J, Li Y, et al. Imaging and clinical features of nodular pulmonary amyloidosis. J Thorac Imaging 2025; 40: e0830.*
72. *Lim JK, Lacy MQ, Kurtin PJ, et al. Pulmonary marginal zone lymphoma of MALT type as a cause of localised pulmonary amyloidosis. J Clin Pathol 2001; 54: 642-6.*
73. *Khoor A, Myers JL, Tazelaar HD, et al. Amyloid-like pulmonary nodules, including localized light-chain deposition: clinicopathologic analysis of three cases. Am J Clin Pathol 2004; 121: 200-4.*
74. *Fowler DM, Koulov AV, Balch WE, et al. Functional amyloid - from bacteria to humans. Trends Biochem Sci 2007; 32(5): 217-24.*
75. *Troch M, Streubel B, Petkov V, et al. Does MALT lymphoma of the lung require immediate treatment? An analysis of 11 untreated cases with long-term follow up. Anticancer Res 2007; 27(5B): 3633-7.*
76. *Raderer M, Streubel B, Woehrer S, et al. High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up. Clin Cancer Res 2005; 11(9): 3349-52.*
77. *BoydKing A, Sharma O, Stevenson K. Localized interstitial pulmonary amyloid: a case report and review of the literature. Curr Opin Pulm Med 2009; 15: 517-20.*
78. *Hui AN, Koss MN, Hochholzer L, et al. Amyloidosis presenting in the lower respiratory tract. Clinicopathologic, radiologic, immunohistochemical, and histochemical studies on 48 cases. Arch Pathol Lab Med 1986; 110: 212-8.*
79. *Smith RR, Hutchins GM, Moore GW, et al. Type and distribution of pulmonary parenchymal and vascular amyloid. Correlation with cardiac amyloid. Am J Med 1979; 66: 96-104.*
80. *Ussavarungsi K, Yi ES, Maleszewski JJ, et al. Clinical relevance of pulmonary amyloidosis: an analysis of 76 autopsy-derived cases. Eur Respir J 2017; 49: 1602313.*
81. *Pickford H, Swensen S, Utz J. Thoracic cross-sectional imaging of amyloidosis. AJR Am J Roentgenol 1997; 168: 351-5.*
82. *Graham CM, Stern EJ, Finkbeiner WE, et al. High-resolution CT appearance of diffuse alveolar septal amyloidosis. AJR Am J Roentgenol 1992; 158: 265-7.*
83. *Geusens EA, Verschakelen JA, Bogaert JG. Primary pulmonary amyloidosis as a cause of interlobular septal thickening. AJR Am J Roentgenol 1997; 168: 1116-7.*
84. *Ohdama S, Akagawa S, Matsubara O, et al. Primary diffuse alveolar septal amyloidosis with multiple cysts and calcification. Eur Respir J 1996; 9: 1569-71.*
85. *Shiue ST, McNally DP. Pulmonary hypertension from prominent vascular involvement in diffuse amyloidosis. Arch Intern Med 1988; 148: 687-9.*
86. *Dingli D, Utz JP, Gertz MA. Pulmonary hypertension in patients with amyloidosis. Chest 2001; 120: 1735-8.*

87. *Road JD, Jacques J, Sparling JR. Diffuse alveolar septal amyloidosis presenting with recurrent hemoptysis and medial dissection of pulmonary arteries. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 1368-70.*

88. *Palladini G, Lavatelli F, Russo P, et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. Blood 2006; 107: 3854-8.*

89. *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.*

90. *Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. Blood 2020; 136(23): 2620-7.*

91. *Bal S, Landau H. AL amyloidosis: untangling new therapies, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2021 2021; 1: 682-8.*

92. *Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, melphalan, and dexamethasone for light-chain amyloidosis. J Clin Oncol 2020; 38(28): 3252-60.*

93. *Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis, Blood 2012; 119(19): 4391-4.*

94. *Venner CP, Lane T, Foard D, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. Blood 2012; 119(19): 4387-90*

95. *Kastritis E, Minnema MC, Dimopoulos MA, et al. Daratumumab monotherapy in previously untreated high-risk patients with stage 3B light chain (AL) amyloidosis: a phase II multicenter study by European myeloma network (emn). Blood 2019; 134 (Supplement_1): 1868.*

96. *Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. Blood 2014; 124: 2325-32.*

97. *Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 557-61.*

98. *Toyoda M, Ebihara Y, Kato H, et al. Tracheobronchial AL amyloidosis: histologic, immunohistochemical, ultrastructural, and immunoelectron microscopic observations. Hum Pathol 1993; 24: 970-6.*

99. *Capizzi SA, Betancourt E, Prakash UBS. Tracheobronchial amyloidosis. Mayo Clin Proc 2000; 75(11): 1148-52.*

100. *Baqir M, Schwegman A, Maldonado F, et al. Airway amyloidosis. J Bronchol Intervent Pulm 2022; 29(4): 275-82.*

101. *Wang Q, Chen H, Wang S. Laryngo-tracheobronchial amyloidosis: a case report and review of literature. Int J Clin Exp Pathol 2014; 7: 7088-93.*

102. *O'Regan A, Fenlon HM, Beamis JF Jr, et al. Tracheobronchial amyloidosis. The Boston University experience from 1984 to 1999. Medicine 2000; 79: 69-79.*

103. *Cotton RE, Jackson JW. Localized amyloid 'tumours' of the lung simulating malignant neoplasms. Thorax 1964;19:97-103.*

104. *Tanriverdi E, Özgül MA, Uzun O, et al. Tracheobronchial amyloidosis mimicking tracheal tumor. Case Rep Med 2016; 2016: 1084063.*

105. *Kircner J, Jacobi V, Kardos P, Kollath J. CT findings in extensive tracheobronchial amyloidosis. Eur Radiol 1998;8:352-4.*

106. *Millar AB, O'Reilly AP, Clarke SW, et al. Amyloidosis of the respiratory tract treated by laser therapy. Thorax 1985; 40: 544-5.*

107. *Monroe AT, Walia R, Zlotecki RA, et al. Tracheobronchial amyloidosis: a case report of successful treatment with external beam radiation therapy. Chest 2004; 125: 784-9.*

108. *Neben-Wittich MA, Foote RL, Kalra S. External beam radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis. Chest 2007; 132: 262-7.*

109. *Cohen AS, Rubinow A, Anderson JJ, et al. Survival of treated cases from 1976 to 1983 compared with cases seen in previous years (1961 to 1973). Article. Am J Med 1987; 82(6): 1182-90.*

110. *Pardanani A, Witzig TE, Schroeder G, et al. Circulating peripheral blood plasma cells as a prognostic indicator in patients with primary systemic amyloidosis. Blood 2003; 101(3): 827-30.*

111. *Muchtar E, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Ten-year survivors in AL amyloidosis: characteristics and treatment pattern. Br J Haematol 2019; 187(5): 588-94.*

112. *Khoor A, Colby TV. Amyloidosis of the lung, Arch Pathol Lab Med 2017; 141(2): 247-54.*

113. *Daniels JT, Cury JD, Diaz J. An unusual cause of postobstructive pneumonia. Chest 2007; 131(3): 930-3.*

114. *Birkeland AC, McHugh JB, Spector ME. Tracheobronchial amyloidosis: a case report and review of the literature. J Case Rep Med 2014; 3: 1-3.*

115. *Chatkin G, Pipkin M, Pinto JAF, et al. Amiloidose traqueobrˆonquica prim'aria, J Bras Pneumol 2008; 34(7): 528-31.*

116. *Strange C, Heffner JE, Collins BS, et al. Pulmonary hemorrhage and air embolism complicating transbronchial biopsy in pulmonary amyloidosis Chest 1987; 92(2): 367-9.*