

Systémová AL-amyloidóza s dominující klinickou manifestací v trávicím traktu

R. Kroupa¹, M. Dastych¹, M. Šenkyřík¹, J. Lata¹, P. Dítě¹, S. Hotárková², P. Hrobař³

¹ Interní gastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. P. Dítě, DrSc.

² Patologicko-anatomický ústav Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. J. Mačák, CSc.

³ Radiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. V. A. Válek, CSc.

Souhrn: Je popisován případ atypické manifestace systémové AL-amyloidózy sdružené s mnohočetným myelomem u 69leté ženy s dlouhodobými dyspeptickými obtížemi přičítanými chronické vředové chorobě gastroduodena. Opakovaně byla operována pro stenózu duodena. Postupně progredoval váhový úbytek a laboratorní známky těžké malnutrice a malabsorpce. Až z opakovaného odběru biopsie z chronické ulcerace žaludku byla prokázána depozita amyloidu. Stav progredoval, pacientka zemřela na přidružené infekční komplikace. Při pitvě byla prokázána masivní infiltrace amyloidem myokardu, plic, žaludku, střeva a ledvin. V kostní dřeni bylo zmnožení plazmatických buněk odpovídající mnohočetnému myelomu. Případ byl uzavřen jako primární systémová amyloidóza z lehkých řetězců (AL) při mnohočetném myelomu s klinicky dominujícím postižením trávicího traktu a malabsorpce. Na amyloidózu je nutno pomyslet v diferenciální diagnostice všech chronických zánětlivých změn a infiltrací žaludku i střeva. K jednoznačnému určení diagnózy je nutný nález amyloidových fibril při histologickém vyšetření.

Klíčová slova: primární AL-amyloidóza – malabsorpční syndrom – mnohočetný myelom

Systemic AL-amyloidosis with dominant clinical manifestation in digestive system

Summary: Paper describes a case of atypical manifestation of systemic AL-amyloidosis associated with multiple myeloma in 69 year old women with long-term dyspeptic complaint assigned to chronic gastroduodenal ulcer disease. She repeatedly underwent surgery for duodenal stenosis. Weight loss and laboratory signs of severe malnutrition gradually proceeded until amyloid deposits were demonstrated in biopsy in repeated sampling from chronic gastric ulceration. The condition proceeded and the patient died for associated infectious complications. The autopsy demonstrated massive amyloid infiltration of myocardium, lungs, stomach, bowel and kidneys. Plasmacytosis corresponding to multiple myeloma was found in bone marrow. The case was closed as a primary systemic amyloidosis of light chain type (AL) in multiple myeloma with clinically dominant infliction of digestive tract and malabsorption. Amyloidosis must be considered in differential diagnosis of all chronic inflammatory changes and gastric and intestinal infiltration. For definite assessment of diagnosis a finding of amyloid fibrils in histological examination is required.

Key words: primary AL-amyloidosis – malabsorption syndrome – multiple myeloma

Úvod

Amyloidóza je onemocnění charakterizované ukládáním fibrilárního proteinu – amyloidu do extracelulární matrix různých tkání a orgánů. Dle původu amyloidu rozlišujeme amyloidózu AL (amyloid light chain) – primární, AA (acquired amyloidosis) – sekundární a vzácné familiární formy, u kterých amyloidová vlákna tvoří proteiny produkované v důsledku enzymatické mutace.

U primární AL-amyloidózy je amyloid tvořen z fragmentů v nadbytku produkovaných monoklonálních lehkých řetězců imunoglobulinů. V kost-

ní dřeni jsou zmnoženy monoklonální plazmatické buňky produkující imunoglobuliny, které jsou amyloidogenní. Tato forma může doprovázet mnohočetný myelom. V některých případech nelze tato dvě onemocnění od sebe jednoznačně odlišit [1].

Amyloidóza sekundární vzniká na podkladě jiného primárního onemocnění s vysokou produkcí interleukinu-1, což indukuje tvorbu sérového amyloidového prekurzorového proteinu (SAA). Jeho štěpením ve fagocytech vznikají amyloidové fibrily. K sekundární amyloidóze nejčastěji vedou chronická zánětlivá onemoc-

nění. U chorob trávicího traktu je relativně nejvyšší výskyt sekundární amyloidózy u Crohnovy nemoci, z jiných onemocnění se amyloidóza vyskytuje např. u revmatoidní artritidy, osteomyelitidy a bronchiektazií.

Klinické příznaky vyplývají z perivaskulárního a subendotelového ukládání amyloidu v postižených orgánech, někdy mohou být neúplné a pozdě vyjádřené.

U primární AL-amyloidózy jsou většinou počáteční symptomy nespecifické – únava a váhový úbytek. Další symptomy vyplývají z postižení funkce infiltrovaných orgánů. Nej-

Tab. 1. Postižení orgánů a klinické projevy amyloidózy (dle četnosti).**AL – primární amyloidóza**

Myokard: kardiomyopatie, srdeční selhání
 Ledviny: nefrotický syndrom, renální selhání
 Jazyk: makroglosie
 Střevo: malabsorpce, průjem
 Periferní nervy: senzitivní neuropatie

AA – sekundární amyloidóza

Symptomy primárního onemocnění
 Játra, slezina: často asymptomatické
 Ledviny: nefrotický syndrom, selhání
 Střevo: malabsorpce, průjem
 Nadledviny: hypofunkce

častěji bývá postižen myokard s projevy progresivního srdečního selhání, svaly jazyka s makroglosií a ledviny s proteinurií až nefrotickým syndromem. Nebývá vzácná senzitivní a autonomní neuropatie (tab. 1).

U sekundární amyloidózy se amyloid ukládá v játrech, slezině, nadledvinách, ledvinách a ve střevní stěně. Klinickému obrazu obvykle dominují příznaky primárního onemocnění a postižení ledvin. Trávicí trakt může být infiltrován amyloidem v celém průběhu od jazyka až po sliznici rekta [9].

Diagnóza amyloidózy je založena na klinickém obraze a průkazu depozit amyloidu v tkáňové biopsii. U AL-amyloidózy je nutný průkaz monoklonálních protilátek imuno-elektroforézou a vyšetření kostní dřeně. V diferenciální diagnostice jednotlivých typů amyloidózy je důležitá spolupráce klinika s patologem.

Průběh nemoci je progresivní a prognóza pacientů s AL-amyloidózou je obecně špatná, medián přežití je 1 až 2 roky. Nejzávažnějším prognostickým faktorem je postižení srdce a ledvin. Masivní postižení trávicího traktu je též limitujícím faktorem, výrazně zkracujícím přežití pacienta. Prognóza nemocných se sekundární AA-amyloidózou je většinou dána průběhem a možností léčby základního onemocnění [1,4,9,10].

V léčbě amyloidózy dominují symptomatická opatření při zhoršení funkce jednotlivých postižených orgánů – např. léčba srdečního selhání, hemodialýza při selhání ledvin, nutriční intervence při malabsorpci apod. Vzácně u lokálních komplikací v oblasti trávicího traktu je možný

chirurgický, nejčastěji resekční výkon.

V léčbě AL-amyloidózy bývá podávána chemoterapie kombinací mel-falanu s kortikosteroidy, bohužel jen s částečným efektem. Zkušenosti s léčbou kolchicinem, dimetylsulfoxidem a interferonem- α nepřinesly jednoznačně příznivé výsledky. U vybraných pacientů se jeví slibná vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk [1,4].

Léčba sekundární AA-amyloidózy je zaměřena na zvládnutí základního onemocnění, případně chirurgickou sanaci zánětlivého ložiska. U nejčastějších forem familiární amyloidózy je indikována transplantace jater umožňující obnovení chybějících enzymů.

Popis případu

Popisujeme případ 69leté ženy s chronickými dyspeptickými obtížemi přičítanými chronické vředové chorobě gastroduodena s komplikací. V 43 letech podstoupila pyloroplastiku a vagotomii pro ulceraci duodena, poté byla desítky let bez výraznějších obtíží. V předchorobí byla diagnostikována ischemická choroba srdeční a paroxysmální fibrilace síní. Dlouhodobě užívala selektivní beta-blokátory. V posledním roce byla vyšetřena pro nechutenství a váhový úbytek v regionální nemocnici. Endoskopicky a RTG vyšetřením byly zjištěny chronické post ulcerózní změny a stenóza v oblasti pyloru, a proto pacientka podstoupila další operační zákrok – gastroenteroanastomózu a enteroenteroanastomózu dle Brauna. Histologicky ze vzorků odebraných při operaci byly opakovaně prokázány jen zánětlivé změny,

bez známek malignity. Dle dokumentace dostupné z regionálního chirurgického pracoviště nelze nálezy blíže specifikovat.

U pacientky nadále přetrvávaly nespecifické dyspeptické obtíže – bolesti břicha, nechutenství a sklon k průjemovité stolici. Opakovaně byla léčena širokospektrými antibiotiky a antimykotiky pro infekční komplikace. Stav pacientky se příliš nelepšil, postupně převládaly klinické i laboratorní projevy malnutrice. Po 2 měsících obtíží neřešitelných na chirurgickém pracovišti byla pacientka k došetření přeložena na naši kliniku.

Při přijetí v objektivním nálezu dominovala celková anasarka a kožní léze charakteru epidermolýzy. Pacientka se cítila slabá, bolesti neměla. Nebyla schopna dostatečného perorálního příjmu.

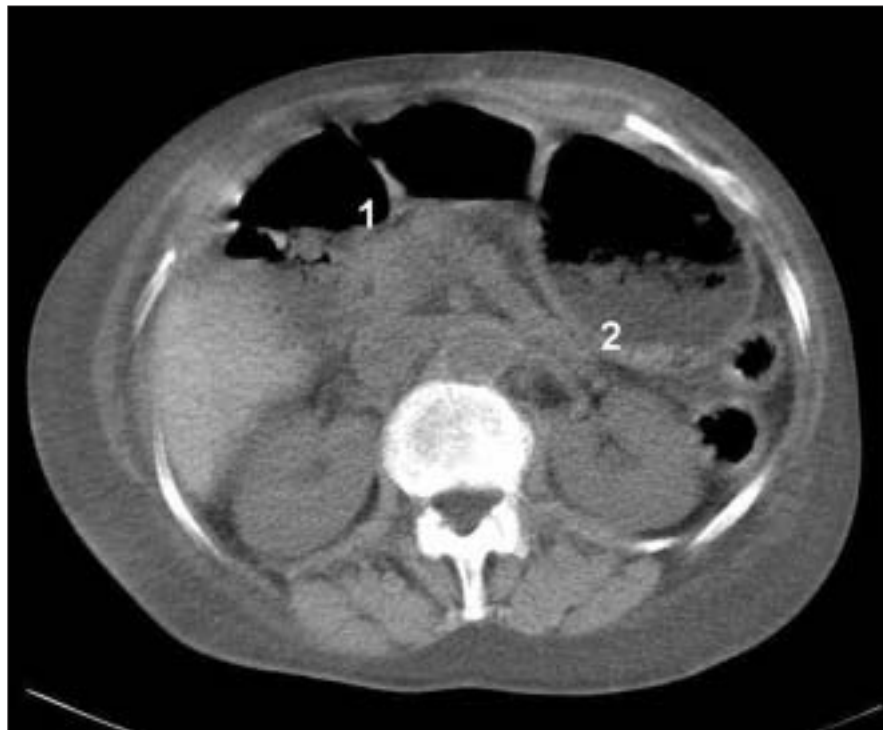
Laboratorní vyšetření v průběhu hospitalizace odpovídalo malnutrici – hypalbuminemie, hypoproteinemie, nízké hladiny železa, kalcia, magnezia, fosforu a stopových prvků. Krevní obraz: leu $8,2 \times 10^9$ /l, ery $2,57 \times 10^{12}$ /l, Hb 91 g/l, MCV 91 fl, tro 119×10^9 /l, diferenciální rozpočet leukocytů byl v normě, sedimentace 40/70 byly vysvětlitelné protrahovanou malnutricí a opakovanými infekcemi. Abnormální byla proteinurie 2,8 g/l. Na EKG byla nižší amplituda kmitů v končetinových svodech, eufrekvenční fibrilace síní a nespecifické ST-T změny nad spodní a přední stěnou levé komory. Na přehledném RTG hrudníku bylo bilaterálně bazálně zastínění odpovídající drobnému fluidotoraxu a hraniční šíře srdečního stínu.

V diferenciální diagnostice bylo pátráno po možné malignitě a příčinách malabsorpce. CT břicha ukázalo nepřehledné kličky tenkého střeva, dilatované a naplněné tekutinou, bez patologického nálezu na játrech a pankreatu (obr. 1). Abdominální sonografie prokázala volnou tekutinu v dutině břišní, bez ložiskového poškození parenchymových orgánů.

Vyšetření protilátek proti gliadinu, endomysiu, kravskému mléku a autoprotilátek na systémová onemocnění byla negativní. Enteroskopické vyšetření s odběry sliznice tenkého střeva k průkazu možné Whippleho choroby či infiltrujícího onemocnění nebylo možno aktuálně provést.

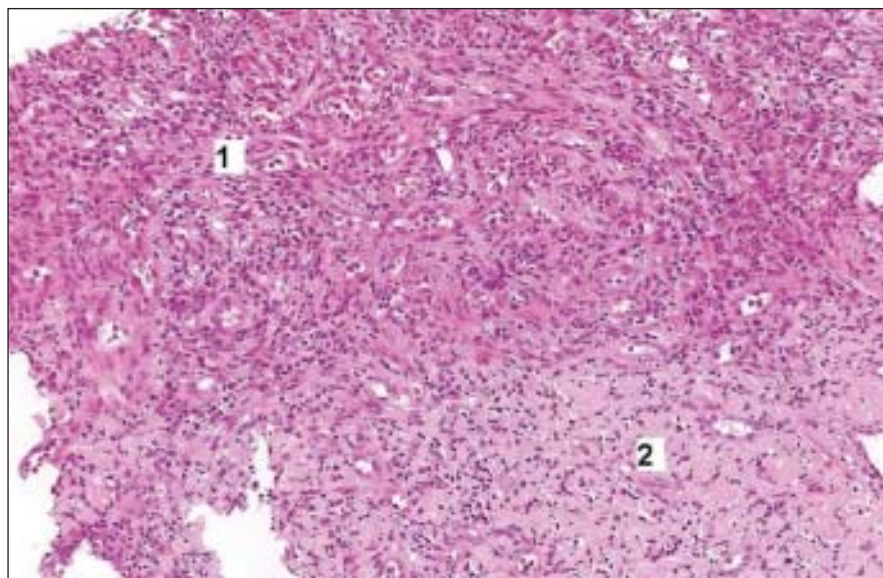
Pacientce byla podávána kombinovaná enterální a parenterální výživa. Navzdory zavedené terapii se její stav horšil, opakovaly se infekční komplikace – bronchopneumonie a uroinfekce. Rozhodujícím vyšetřením pro diferenciální diagnostiku byl až opakovaný odběr sliznice z ulcerace žaludku. Histologicky byla prokázána granulační tkáň s drobnými depozity amyloidu (obr. 2). Stav byl komplikován respirační insuficiencí a dechovou a oběhovou zástavou. Pacientka byla resuscitována, napojena na řízenou ventilaci, nutná byla podpora oběhu katecholaminy. Echokardiografickým vyšetřením byla zjištěna významná srdeční dysfunkce (EF 40 %) s poruchou kinetiky stěn levé komory, významnou mitrální a trikuspidální regurgitací, dilatovaná levá síň. Nebyla prokázána dilatace či ztlustění stěny srdečních komor ani perikardiální výpotek. V dalším období byla podávána opět antibiotika, parenterální výživa, při krvácivých projevech bylo nutné hrazení krevními deriváty. Postupně se vyvinulo multiorgánové selhání a pacientka po několika dnech zemřela.

Imunoelektroforéza bílkovin séra a moči byla kompletizována až po úmrtí pacientky, s nálezem monoklonálních κ řetězců v séru i moči, hypoproteinemie, hypalbuminemie.



Obr. 1. CT břicha.

Dilatované střevní kličky naplněné tekutinou (1), špatně přehledné. Lehce zesílená stěna žaludku (2).

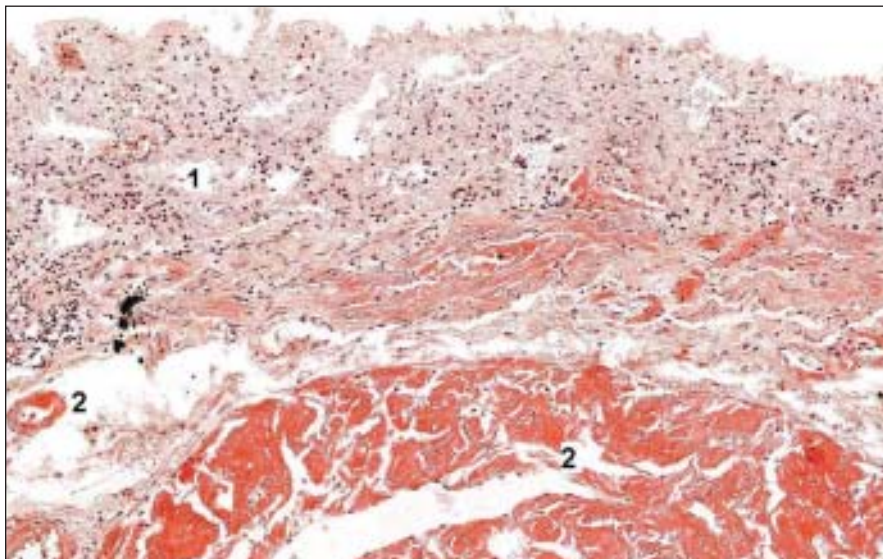


Obr. 2. Žaludek – biopsie.

Biopsie ulcerace z oblasti antra: granulační tkáň prostoupená zánětlivými elementy (1). Fokusy nodulárních hmot charakteru amyloidu (2). Barvení hematoxylin-eozin. Zvětšení 40×.

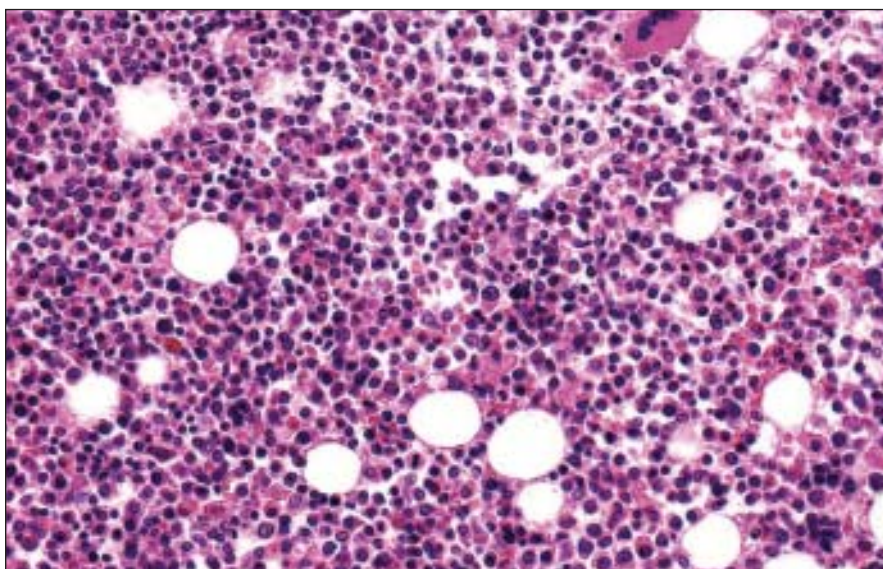
Pitevnický nález potvrdil předpokládanou infiltraci amyloidem v mnoha orgánech – plicích, ledvinách, žaludku, střevech a myokardu (obr. 3). V kostní dřeni bylo nalezeno vý-

znamné zmnožení plazmatických buněk splňující kritéria mnohočetného myelomu (obr. 4). Pacientka podlehlá infekčním komplikacím – hnisavé bronchopneumonii a peri-



Obr. 3. Střevo – kolon, autopsie.

Autolytické změny (1), depozita amyloidu v submukóze, ve stěně cév a v ložiscích mimo ně (2). Barvení kongo-červení, amyloid zvýrazněn. Zvětšení 40×.



Obr. 4. Kostní dřeň – autopsie.

Intersticiální infiltrace cca ze 70 % středně zralými plazmatickými buňkami, mnohočetný myelom. Barvení hematoxylin-eosin. Zvětšení 80×.

karditidě. Dalším nálezem byla arterioskleróza koronárních arterií a difúzní myofibróza myokardu bez větších nekrotických ložisek.

Diskuse

Amyloidóza patří k méně častým onemocněním – incidence v Evropě je odhadována na 0,7–1 %. AL-amyloidóza převažuje v poměru 2 : 1.

Vzhledem k postižení různých orgánů se s ní setkávají mnozí specialisté z oborů vnitřního lékařství – hematologie, onkologie, nefrologie, kardiologie, revmatologie. Dominující klinická manifestace v trávicím traktu přivádějící pacienta primárně na gastroenterologii je snad nejméně častá. Na našem pracovišti zabývajícím se komplexní diagnostikou a léčbou

chorob trávicího traktu byly v průběhu posledních 4 let zaznamenány jen 2 případy, u kterých jako primární příčina obtíží byla diagnostikována AL-amyloidóza [7].

Diagnostika amyloidózy je často obtížná a zdloouvavá, k definitivní diagnóze je nutný bioptický průkaz infiltrace amyloidem. Trávicí trakt je relativně dostupný pro odběr vzorků, nejčastěji z oblasti rekta. Alternativou je odběr vzorků z podkožní tukové tkáně břicha [1,10]. Přesto v našem případě nebyla infiltrace amyloidem prokázána při opakovaných odběrech z oblasti chronické ulcerace žaludku, a to ani z operačního preparátu. Lze předpokládat rychlou progresi onemocnění při celkovém zhoršování stavu pacientky a nedostatečnou hloubku odebíraných vzorků při nadměrné a rychlé tvorbě granulační tkáně.

Symptomatické postižení trávicího traktu s rozvinutou malabsorpcí u primární systémové amyloidózy je vzácné (5 %), častější je jen asymptomatický nález amyloidu v biopsii z trávicí trubice [10]. Klinicky se projevuje nejčastěji jako průjem, nechutenství a slabost a značný váhový úbytek.

Endoskopický obraz při postižení trávicího traktu amyloidem může být velmi různorodý. Makroskopicky zvlnění sliznice, obraz zánětu, ulcerací a erozí, až k prominujícím masám. V případě jinak nevysvětlitelné malabsorpce je žádoucí odběr histologie nejlépe z duodena či jejunu při enteroskopii [6].

Infiltrace trávicího traktu amyloidem může být zdrojem život ohrožujícího krvácení či střevní obstrukce [7,8].

Kromě endoskopických metod je možno v diagnostice využít i jiné zobrazovací metody – ultrasonografi, enteroklýzu a CT vyšetření střev. Nálezy nejsou specifické, mohou být i zcela normální, z patologických nálezů bývá nejčastější zesílení střevní

stěny a/nebo dilatace střevních kliček [2].

Stanovení správné diagnózy trvá obvykle mnoho měsíců. Prognóza pacientů s převládajícím postižením trávicího traktu je špatná, stejně jako u postižení jiných orgánů. Medián přežití není delší než 1 rok [5].

V našem případě klinicky neprevládalo postižení srdce či ledvin, jak bývá typické u primární AL-amyloidózy [3].

Pro diagnostiku mnohočetného myelomu jsou stanovena přesná arbitrární kritéria [1]. Při retrospektivním hodnocení námi popisovaného případu neměla pacientka během života žádné typické symptomy tohoto onemocnění, které by si vyžádaly časnější cílené vyšetřování. Z laboratorních vyšetření bylo důležité potvrzení přítomnosti monoklonálních imunoglobulinů v séru i moči a abnormality v krevním obraze, na kterých se jistě přítomnost myelomu podílela. Za života pacientky nebyla zjištěna žádná osteolytická ložiska.

Ani časnější záchyt infiltrace trávicího traktu amyloidem by v námi popisovaném případě asi nezlepšil možnosti léčby a další prognózu pacientky.

Závěr

V článku byl popsán případ atypické manifestace primární amyloidózy. Při dominujícím postižení trávicího traktu mohou vzniklé symptomy překrýt ostatní projevy choroby, a tak stanovení správné diagnózy může být obtížné a pozdní. Na amyloidózu je nutno pomyslet v diferenciální diagnostice všech chronických zánětlivých změn a infiltrací žaludku i střeva a malabsorpčního syndromu. K jednoznačnému určení diagnózy je nutný nález amyloidových fibril při histologickém vyšetření. V případě negativního či nejednoznačného bioptického nálezu je nutno vzorky odebírat opakovaně.

Literatura

1. Adam Z, Vorlíček J et al. Hematologie II. Přehled maligních hematologických nemocí. Praha: Grada Publishing 2001.
2. Araoz PA, Batts KP, Mac Carty RL. Amyloidosis of the alimentary canal: radiologic-pathologic correlation of CT findings. *Abdominal Imaging* 2000; 25: 38–44.
3. Brychta T, Pařenica J, Zatočil T et al. Restriktivní kardiomyopatie jako projev primární amyloidózy. *Vnitř Lék* 2004; 50: 66–71.
4. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses, review article. *N Eng J Med* 1997; 337: 898–909.

5. Hayman SR, Lacy MQ, Kyle RA et al. Primary systemic amyloidosis: a cause of malabsorption syndrome. *Am J Med* 2001; 111: 535–540.

6. Hurlstone DP. Iron-deficiency anemia complicating AL amyloidosis with recurrent small bowel pseudoobstruction and hindgut sparing. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 623–624.

7. Husová L, Lata J, Hušek K et al. Primární amyloidóza jako neobvyklá příčina krvácení z trávicího ústrojí. *Čes a Slov Gastroent* 2000; 54: 112–116.

8. Chang SS, Lu CL, Tsay SH et al. Amyloidosis-induced gastrointestinal bleeding in a patient with multiple myeloma. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 161–163.

9. Klener P et al. Vnitřní lékařství. Praha: Galén, 2. vydání, 2001.

10. Kyle R, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Seminars in Hematology* 1995; 32: 45–59.

11. Peny MO, Debongnie JC, Haot J et al. Localized amyloid tumor in small bowel. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1850–1853.

MUDr. Radek Kroupa
www.fnbrno.cz
e-mail: rkroupa@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 12. 7. 2004
Přijato po recenzi: 9. 10. 2004

www.mednews.cz