

Systémová AL amyloidóza – kazuistika

Kohoutová D.¹, Tichý M.², Maisnar V.³, Špaček J.⁴

¹II. interní klinika, Oddělení gastroenterologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové

³II. interní klinika, Oddělení hematologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁴Fingerlandův ústav patologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové

SOUHRN

Prezentovaná kazuistika ukazuje, že gastrointestinální symptomatologie může dominovat v klinickém obraze systémové AL amyloidózy. Přesto po podrobném vyšetření – včetně použití různých biochemických markerů – je často diagnostikováno postižení i dalších orgánů. Na našem případě je zajímavá opakující se falešná negativita barvení kongo červení.

Klíčová slova: systémová AL amyloidóza, zvýšená sérová koncentrace kardiospecifických markerů a alkalické fosfatázy, proteinurie, dysfagie, malabsorpční syndrom.

SUMMARY

Kohoutová D., Tichý M., Maisnar V., Špaček J.: Systemic AL amyloidosis: a case report

Presented case report shows that the gastrointestinal symptomatology can be the dominant one in the clinical picture of systemic AL amyloidosis. Impaired function of many organs can be found out when other tests (including biochemical ones) are realized. There is one interesting fact in our case report – repeated false negative results of staining with Congo red.

Key words: systemic AL amyloidosis, elevation of serum concentration of cardiospecific markers and alkaline phosphatase, proteinuria, dysphagia, malabsorption syndrome.

Úvod

Při systémové AL amyloidóze dochází k produkci monoklonálních Ig lehkých řetězců abnormálními klony plazmatických buněk. Tyto zprvu rozpustné řetězce kolují krví, následně vycestovávají do orgánů a tkání, kde tvoří nerozpustná amyloidová depozita [16, 21]. Rozpoznání systémové AL amyloidózy může být obtížné, a to i v případě pokročilého onemocnění. Složitost diagnostiky a diferenciální diagnostiky ukazuje i předložená kazuistika. Rozbor tohoto případu z gastroenterologického hlediska jsme již uveřejnili [14], v tomto sdělení chceme poukázat na biochemické a imunologické aspekty systémové AL amyloidózy a zdůraznit obtížnost laboratorní diagnostiky tohoto vzácného onemocnění.

Kazuistika

60letému muži, který měl v osobní anamnéze pouze *psoriasis vulgaris*, byla v březnu 2004 stanovena diagnóza monoklonální gamapatie nejistého významu. V dubnu 2005 byl poprvé přijat na oddělení gastroenterologie, přičemž jeho hlavními obtížemi byl hmotnostní úbytek (15 kg během posledních 2 měsíců), celodenní únava, suchost očí, suchost v ústech, potíže s poly-

káním (tuhé potraviny), reflux potravy do dutiny ústní po říhnutí (především v noci), nutnost zapíjet každé sousto, časný pocit nasycení, průjem (bez vazby na potravu, denní dobu či hladovění) a časté prekolapsové stavy. Pro přítomný sicca syndrom byl realizován Schirmerův test s bilaterálně pozitivním výsledkem. Biopsie malých slinných žlázek byla negativní a taktéž přítomnost protilátek, typicky se vyskytujících u Sjögrenova syndromu (revmatoidní faktor, antinukleární protilátky, ENA, SS-A/Ro, SS-B/La), nebyla stanovena. Nebylo proto možné konstatovat diagnózu Sjögrenova syndromu. Vzhledem k dysfagii (tuhé potraviny) proběhlo gastroscopické vyšetření, při kterém byla zjištěna refluxní ezofagitida (1. stupně podle klasifikace Savary-Millera), mírný soor jícnu a zpomalené vyprazdňování žaludku. Jícnová manometrie prokázala nespecifickou poruchu jícnové motility (nízkou amplitudu peristaltických vln, které byly převážně propulzivní), dále snížený tonus dobře relaxovaného dolního jícnového svěrače a snížený tonus s mírnou poruchou relaxace horního jícnového svěrače. Elektrogastrograficky byla verifikována bradygastrie nalačno a postprandiální tachygastrie, dále byla provedena koloskopie (s fyziologickým nálezem) a biopsie rektální sliznice. Při barvení kongo červení v ní nebyla prokázána přítomnost amyloidu. Vzhledem k absenci oxyfilního materiálu mohla být vyloučena i paraamyloidní depozita.

V září 2005 bylo přistoupeno k enteroskopii spojené s biopsií duodena. Anatomická struktura orální části tenkého střeva byla zachována, barvení kongo červení bylo opět negativní. Elektronmikroskopicky však byla prokázána přítomnost mikrofibril amyloidu. Elektrokardiografie prokázala inverzi T vln ve svodech II, III a aVF. V říjnu 2005 proběhla echokardiografie, která verifikovala symetrickou hypertrofii levé komory srdeční. Hypertrofie levé komory srdeční a méně významná hypertrofie pravé komory srdeční byly potvrzeny magnetickou rezonancí. Dynamická elektrokardiografie objektivizovala paroxysmální fibrilaci síní a izolované síňové i komorové extrasystoly. Z kardiocifických markerů byla zvýšena sérová koncentrace NT-pro BNP (5132 ng/l) a troponinu T (0,038 µg/l). Hodnota CKMB byla normální (1,46 µg/l), stejně tak sérová koncentrace myoglobinu (36,1 µg/l). Opakované presynkopální stavy byly další významnou stížností našeho pacienta. Sérologicky bylo zachyceno mírné zvýšení koncentrace alkalické fosfatázy (3,12 µkat/l) a ALT (1,22 µkat/l) – tabulka 1. Na podzim 2005 bylo realizováno ultrasonografické vyšetření břicha, které stejně jako fyzikální vyšetření prokázalo hepatomegalii, hypertrofii prostaty a nově malý ascites. V závěru vyšetřovacího programu proběhla jaterní biopsie, kdy bylo poprvé barvení kongo červení pozitivní. Imunohistochemickými metodami byla stanovena přítomnost lehkých Ig řetězců typu lambda. Abdominální ultrazvuk prokázal normální anatomii obou ledvin, nebyla zvýšena sérová koncentrace urey ani kreatininu, přítomna byla pouze mírná proteinurie (říjen 2005: proteinurie 0,55 g/l). Dalšími laboratorními testy byla zjištěna normocytární anémie (Hb 94–98 g/l), hypokalémie (3,3–3,4 mmol/l bez substituce), hypoproteinémie (total protein 61,6 g/l, albumin 29,7 g/l). V imunologických testech dominovalo mírné zvýšení sérového IgG (16,30 g/l) a mírné snížení IgA (0,96 g/l) a IgM (0,93 g/l). Přítomnost paraproteinu IgG lambda v séru byla potvrzena imunofixačně (v koncentraci 14,2 g/l), koncentrace Bence-Jonesova proteinu v moči (lehké řetězce lambda) dosahovala 0,4 g/l. Provedená trepanobiopsie neprokázala infiltraci plazmatickými buňkami. Mezi významné stížnosti pacienta patřily parestézie a ztráta citlivosti distálních partií dolních i horních končetin, proto bylo provedeno neurologické a elektromyografické vyšetření. To verifikovalo periferní sensorickou polyneuropatii horních končetin a axonální motorickou polyneuropatii dolních

končetin. Bilaterálně byl potvrzen i syndrom karpálního tunelu. Po stanovení diagnózy systémové AL amyloidózy bylo ve spolupráci s klinickými hematologiy rozhodnuto o zahájení léčby systémovou chemoterapií (doxorubicin + dexametazon), následované autologní transplantací periferních kmenových buněk.

Diskuse

Systémová AL amyloidóza je onemocněním převážně dospělých [1], maximum výskytu je mezi 60–65 lety, častěji jsou postiženi muži (muži : ženy = 2 : 1). Pokud pacienty klasifikujeme podle nejvíce postižené tkáně či orgánu, pak amyloidóza postihující srdce je typem nejčastějším (37,4 %), následuje renální amyloidóza (27,8 %) a periferní amyloidní neuropatie (15,3 %) [10]. Přítomnost amyloidu v gastrointestinálním traktu je nalezena u cca 8 % pacientů se systémovou AL amyloidózou [10].

V našem případě je zajímavá převažující gastrointestinální symptomatologie, podrobnější vyšetřování však potvrdilo současné renální i nervové postižení. Všeobecně je dobře známo, že přítomnost nebo absence infiltrace srdečního svalu amyloidem je nejdůležitější determinantou přežití u systémové AL amyloidózy. Obvykle dochází k rozvoji kardiomyopatie (imitující hypertrofickou kardiomyopatii), jež vede k poklesu end-diastolického objemu při zachované ejekční frakci. Výsledkem je snížení minutového srdečního výdeje, což mimo jiné může vést k prekolapsovým stavům, které byly přítomny u našeho pacienta. Korelátém při echokardiografickém vyšetření srdce bývá ztluštění stěny levé a pravé komory, dále i septa. Zajímavým údajem je závislost přežití na tloušťce septa. Jestliže přesahuje 15 mm, pak je medián přežití kratší než 1 rok [10]. Pokud přihlídneme k faktu, že nejčastější příčinou smrti u systémové AL amyloidózy je srdeční selhání nebo náhlá smrt, pak je logické, že vysoce specifický a senzitivní marker, kterým troponin T bezesporu je, může být nápomocen v časném stanovení diagnózy systémové AL amyloidózy a zároveň může být významným prediktorem přežití [13]. Kromě koncentrace troponinu T je hodnotným prognostickým faktorem i sérová koncentrace NT-pro BNP. Bylo zjištěno, že při použití systémové chemoterapie jako základní léčby systémové AL amyloidózy obvykle dochází k významnému poklesu koncentrace lehkých Ig řetězců a zároveň ke statisticky významnému poklesu původně zvýšené koncentrace NT-pro BNP [21]. Pokud zkombinujeme zjištěné hodnoty (v době diagnózy) obou zmiňovaných specifických kardiomarkerů, pak můžeme dostat relativně přesná data, týkající se mediánu přežití. Příkladem může být provedená studie [4], kdy hranicí koncentrace troponinu T bylo 0,035 µg/l a NT-pro BNP 332 ng/l. Alternativou je použití kombinace koncentrace troponinu I s NT-pro BNP. Jinou podrobnou analýzou však bylo zjištěno, že koncentrace troponinu T je lepším prediktorem přežití než koncentrace troponinu I [6]. Pokud jsou obě hodnoty troponinu T i NT-proBNP nižší než uvedená čísla, pak medián přežití dosahuje 26,4 měsí-

Table 1. Development of laboratory findings by our patient

	4/2005	6/2005	11/2005
ALT (µkat/l)	0.61	0.68	1.22
AST (µkat/l)	0.37	0.5	0.63
ALP (µkat/l)	1.11	1.31	3.12
Total protein (g/l)	67.8	68.5	61.6
Albumin (g/l)	38.7	38.2	30.9
Haemoglobin (g/l)	120	110	98

ců. Je-li jedna z hodnot vyšší, pak se medián pohybuje kolem 10,5 měsíce. Přesahují-li hodnoty obou markerů zmiňované hranice, pak je medián přežití pouze 3,5 měsíce [4]. Troponin T našeho pacienta byl 0,038 µg/l, pro BNP 5132 ng/l – spadl by tedy hraničně do III. kategorie. Nelze opominout skutečnost, že medián přežití po transplantaci periferních kmenových buněk také koreluje se sérovou koncentrací troponinu T, NT-proBNP i s koncentrací troponinu I v séru [5]. Amyloidóza postihující srdce se může kromě výše uvedené kardiomyopatie manifestovat brady – nebo tachyarytmiemi (paroxysmální fibrilace síní a četné extrasystoly, prokázané holterovským monitorováním u našeho pacienta), dále presynkopálními stavy i dokonanými synkopami. Renální amyloidóza je druhým nejčastějším typem po amyloidóze postihující srdce. Obvykle je přítomna zvýšená koncentrace kreatininu v séru (nepřítomno u našeho pacienta) a neselektivní proteinurie (0,55 g/l u našeho pacienta), způsobená přítomností amyloidních depozit v glomerulární bazální membráně [25]. Je dobře známo, že hodnota sérového kreatininu v době diagnózy může být také použita k predikci přežití. Hodnota proteinurie však prognostickým faktorem přežití není, předpovídá pouze rychlost vzniku „end stage renal disease“ [10]. Třetím nejčastěji postiženým systémem je nervový systém. Typickou klinickou manifestací je periferní neuropatie (velmi podobná neuropatii při diabetes mellitus) a syndrom karpálního tunelu (bilaterálně přítomný u našeho pacienta), způsobený přítomností depozit amyloidu v *retinaculum flexorum*. V některých případech může být hlavní klinickou manifestací postižení hlavových nervů [26]. Diagnóza bývá stanovena elektromyograficky, eventuálně biopsií *n. suralis* [10, 25]. Periferní neuropatie, která je kombinovaná s přítomností monoklonálního proteinu, je patognomonická pro systémovou AL amyloidózu nebo amyloidózu asociovanou s mnohočetným myelomem nebo Waldenströmovou makroglobulinémií [18]. Ezofageální a gastrointestinální symptomatologie při amyloidóze je způsobena buď infiltrací *tunica mucosa*, nebo neuromuskulární infiltrací [3]. U 8 % pacientů se systémovou AL amyloidózou je biopticky diagnostikována gastrointestinální amyloidóza, avšak pouze 1 % z nich má symptomatickou amyloidózu žaludku [19]. Nejčastěji postiženou oblastí gastrointestinálního traktu bývá sestupné duodenum (100 % – stejně jako v případě našeho pacienta), žaludek s kolorektem (více než 90 %) a jícen (okolo 70 %) [2, 3]. Sestupný tračník a rektosigma jsou nejčastěji postižené úseky tlustého střeva. Gastrointestinální amyloidóza se obvykle manifestuje jedním z následujících 4 příznaků:

1. Chronickou intestinální dysmotilitou (obvykle způsobenou neuromuskulární infiltrací) vedoucí k dysfagii, gastroparéze a zácpě. Poučným, kazuisticky popsaným případem je akutní střevní neprůchodnost, způsobená přítomností depozit amyloidu v *plexus myentericus* [17]. Dysmotilita ale může vést i ke vzniku průjmu (stejně jako u našeho pacienta). V případě intermitentních průjmů je často pomýšleно na možnost diagnózy nespecifického střevního zánětu [27]. Průjmy při systémové AL amyloidóze

jsou většinou léčeny loperamidem, diphenoxylátem nebo injekcemi oktreetidu [22]. V některých případech musí být využita parenterální nutrice [10].

2. Gastrointestinálním krvácením, způsobeným slizničními lézemi nebo zvýšenou křehkostí kapilár. Je dobře známo, že incidence krvácení z gastrointestinálního traktu rapidně vzrůstá u pacientů po autologní transplantaci periferních kmenových buněk [15].
3. Protein-losing gastroenteropatií, vedoucí k hypoalbuminémii provázené otoky [3].
4. Malabsorpcí, způsobenou infiltrací *tunica mucosa* nebo syndromem bakteriálního přerůstání [11]. V některých případech mohou být nalezeny masy amyloidu, částečně obturující lumen střeva, vedoucí k subkompletní střevní obstrukci [23], nebo naopak obstrukce tenkého střeva způsobená např. enkapsulovanou peritonitidou [12].

Postižení jater při systémové AL amyloidóze není vzácné, ale bývá často klinicky němé. Přítomna bývá nejčastěji hepatomegalie (81 %), ascites (42 %) a otoky (26 %) [3]. Typicky můžeme pozorovat mírné zvýšení alkalické fosfatázy, ostatní jaterní enzymy bývají v normě. Hodnota sérového bilirubinu bývá normální. V případě výrazně zvýšené sérové koncentrace bilirubinu se většinou jedná o preterminální stav [9, 10]. Nejčastěji se vyskytujícími příznaky u jaterní AL amyloidózy je nechtěný hmotnostní úbytek, únava, pocit časného nasycení a nauzea. Důležitým vyšetřením v případě příznaků je imunofixace séra a moči. Zmíněná metoda má dvě výhody – je neinvazivní a současně velmi senzitivním screeningovým testem. Vhodné je zjistit přesnou koncentraci volných lehkých řetězců (FLC). Dalšími důležitými testy k vyslovení diagnózy a prognózy systémové AL amyloidózy je stanovení hodnot kardiálních enzymů, provedení zobrazovacích metod srdce, zhodnocení renálních funkcí včetně výše eventuální proteinurie a podrobné neurologické vyšetření. K vyloučení diagnózy mnohočetného myelomu by měla být vždy provedena biopsie kostní dřevě. Tato metoda může být kombinována s biopsií podkožního tuku [7], někdy je však nutné provedení dalších biopsií (např. rektální, duodenální, jejunální, jaterní, endomyokardiální, kožní, renální, biopsie malých slinných žlázek nebo biopsie *n. suralis*). Po stanovení správné diagnózy by měla následovat intenzivní terapie, která kromě dříve používaných schémat kombinované chemoterapie (melfalan + prednison, vincristin + antracyklin + dexametazon) dnes zahrnuje i vysokodávkovou chemoterapii následovanou autologní transplantací periferních kmenových buněk. Předpokladem úspěšné terapie je však především včasná diagnostika systémové AL amyloidózy.

Literatura

1. Basak, P. Y., Egrin, S. E., Sezer, M. T., Sari, A. Amyloidosis of the tongue with kappa light chain disease. *Austral. J. Dermatol.*, 2001, 42, p. 55–57.
2. Bureš, J., Rejchrt, S. et al. *Small Bowel Investigation & Atlas of Enteroscopy*. Praha : Grada Publishing 2001.

3. **Camilleri, M.** *Gastrointestinal amyloidosis*. UpToDate, vol 14.1. Wellesley 2006.
4. **Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Kyle, R. A. et al.** Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 15, p. 3751–3757.
5. **Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Kyle, R. A. et al.** Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*, 2004, 104, p. 1881–1887.
6. **Dispenzieri, A., Kyle, R.A., Gertz, M.A. et al.** Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet*, 2003, 361, p. 1787–1789.
7. **Dupond, J. L., de Wazieres, B., Saile, R. et al.** Systemic amyloidosis in the elderly: diagnostic value of the test of subcutaneous abdominal fat and the labial salivatory glands. Prospective study in 100 aged patients. *Rev. Med. Interne*, 1995, 16, p. 314–317.
8. **Garg, P., Gupta, R., Hsi, D. H., Sheils, L. A., DiSalle, M. R., Woodlock, T. J.** Hypertrophic cardiomyopathy and symptomatic conduction system disease in cardiac amyloidosis. *South. Med. J.*, 2006, 99, p. 1390–1392.
9. **Gavilan, J. C., Bermudez, F. J., Marquez, A., Sanchez-Carrillo, J. J., Gonzalez-Santos, P.** Hepatic cholestasis as cause of severe intrahepatic cholestasis. *An. Med. Interna*, 2003, 20, p. 25–27.
10. **Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A.** *Immunoglobulin light Chain amyloidosis (primary amyloidosis, AL)*. In Hoffman, R., Benz, E. J., Shattil, S. J. et al. *Hematology. Basic Principles and Practise*. (4th Ed.) Philadelphia : Elsevier 2005, p. 1437–1556.
11. **Haman, S. R., Lacy, M. Q., Kyle, R. A., Gertz, M. A.** Primary systemic amyloidosis: a cause of malabsorption syndrome. *Am. J. Med.*, 2001, 111, p. 535–540.
12. **Jones, J., Van Rosendaal, G., Cleary, C., Urbanski, S., Woodman, R. C.** Primary amyloidosis presenting as small bowel encapsulation. *Can. J. Gastroenterol.*, 2004, 18, p. 169–172.
13. **Kato, T., Sato, Y., Nagao, K. et al.** Serum cardiac troponin T in cardiac amyloidosis: serial observations in five patients. *Tohoku. J. Exp. Med.*, 2006, 208, p. 163–167.
14. **Kohoutová, D., Špaček, J., Papík, Z. et al.** Dysphagia, sicca syndrome, chronic non-infectious diarrhoea – dominant symptoms of primary systemic amyloidosis. A case report. *Folia Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, 4, p. 72–78.
15. **Kumar, S., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Litzow, M. R., Gertz, M. A.** High incidence of gastrointestinal bleeding after autologous stem cell transplant for primary amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.*, 2001, 28, p. 381–385.
16. **Kyle, R. A., Rajkumar, S. V.** *Pathogenesis and clinical features of primary (AL) amyloidosis and light and heavy chain deposition diseases*. UpToDate, vol 14.1. Wellesley 2006.
17. **Lhermitte, F., Gray, F., Lyon-Caen, O., Pertuiset, B. F., Bernard, P.** Paralysis of digestive tract with lesions of myenteric plexuses. A new paraneoplastic syndrome. *Rev. Neurol.* (Paris), 1980, 136, p. 825–836.
18. **Meyer, T., Meyer, M.** Peripheral neuropathy with monoclonal gammopathy (in German). *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1990, 120, p. 417–425.
19. **Menke, D. M., Kyle, R. A., Fleming, C. R., Wolfe, J. T., Kurtin, P. J., Oldenburg, W. A.** Symptomatic gastric amyloidosis in patients with primary systemic amyloidosis. *Mayo Clin. Proc.*, 1993, 68, p. 763–767.
20. **Merlini, G., Bellotti, V.** Molecular Mechanisms of Amyloidosis. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, p. 583–596.
21. **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, p. 3854–3858.
22. **Poulos, P. D., Stollman, N.** Gastrointestinal amyloidosis: Approach to Treatment. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, 2003, 6, p. 17–25.
23. **Racaneli, V., D'Amore, F. P.** Localized AL amyloidosis of the colon and clinical features of intestinal obstruction. A case report. *Ann. Ital. Med. Int.*, 1999, 14, p. 58–60.
24. **Ryšavá, R., Merta, M., Tesař, V. et al.** Laboratorní nálezy a hodnoty sérového amyloidu A a solubilního receptoru pro interleukin 2 u nemocných s amyloidózou ledvin/Laboratory findings and serum levels of amyloid A and soluble interleukin-2 receptors in patients with renal amyloidosis (in Czech). *Čas. Lék. čes.*, 1998, 137, p. 107–109.
25. **Simmons, Z., Blaivas, M., Aquilera, A. J., Feldman, E. L., Bromberg, M. B., Towfighi, J.** Low diagnostic yield of sural nerve biopsy in patients with peripheral neuropathy and primary amyloidosis. *J. Neurol. Sci.*, 1993, 120, p. 60–63.
26. **Traynor, A. E., Gertz, M. A., Kyle, R. A.** Cranial neuropathy associated with primary amyloidosis. *Ann. Neurol.*, 1991, 29, p. 451–454.
27. **Trinith, T. D., Jones, B., Fishman, E. K.** Amyloidosis of the colon presenting as ischemic colitis: a case report and review of the literature. *Gastrointest. Radiol.*, 1991, 16, p. 133–136.

Do redakce došlo 28. 2. 2007.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Darina Kohoutová

Fakultní nemocnice Hradec Králové

II. interní klinika a Oddělení gastroenterologie

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: darina.kohoutova@seznam.cz