

Πρωτοπαδής αμυλοείδωση τύπου AL που εκφράζεται ως ηπατικής νόσος

Μ. Δαιμονάκου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Πρωτοπαδής Αμυλοείδωση (ΠΑ) προσβάλλει συχνά το ήπαρ αλλά σπάνια εκφράζεται ως ηπατικής νόσος¹. Παρουσιάζεται περίπτωση πλασματοκυτταρικής δυσκρασίας με ΠΑ τύπου AL από λ ελαφρές αλύσεις που εκδηλώθηκε με ηπατομεγαλία, χολόσταση και είχε παθολογικά ιστολογικά ευρήματα στη βιοψία ήπατος.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα 64 ετών, οικοκυρά, διερευνάται, γιατί από τριμήνου πάσχει, από καταβολή, κνησμό, απώλεια βάρους και απώλεια αίματος από τον ορθό. Το ατομικό αναμνηστικό είναι ελεύθερο. Από την αντικειμενική εξέταση αναφέρονται υπολειπόμενη δρέψη, σκουρόχρωμο δέρμα και ήπαρ ομαλά διογκωμένο μέχρι το δεξιό λαγόνιο βόδρο.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο ανευρέθησαν αύξηση των τιμών της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-GT (ΑΦ: 495 IU/L, γGT 3161 IU/L), υπογαμμασφαιριναιμία, αύξηση α₂ και β σφαιρινών, υπολευκωματιναιμία, ηξημένες τιμές ουρίας και κρεατινίνης (BUN: 17,41 mmol/L, κρεατινίνη 212 mmol/L), λευκοματουρία (λεύκωμα ούρων 23ώρου: 0,5 g) και πάχυνση των καρδιακών τοιχωμάτων στον υπερηχογραφικό έλεγχο.

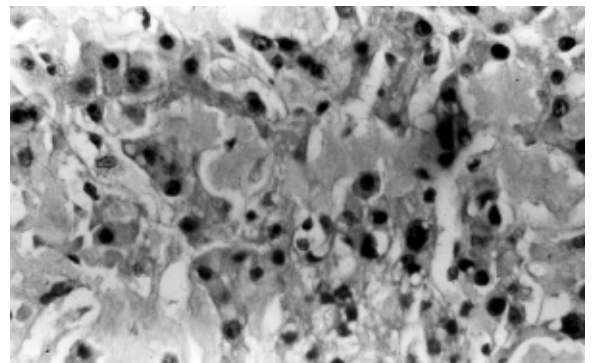
Στη βιοψία ήπατος (Εικ. 1) παρατηρήθηκε εναπόθεση αμόρφου ηωσινοφίλου ουσίας με περικολποειδική κυρίως κατανομή, η οποία

χρώσθηκε με ερυθρό του Gonggo, είχε το χαρακτηριστικό κτρινοπράσινο διχρωισμό του αμυλοειδούς, και μετά από επώαση με υπερμαγγανικό κάλιο, δεν απώλεσε τις χρωστικές της ιδιότητες (αμυλοειδές τύπου AL). Αναζήτηση με ανοσοϊστοχημεία κ και λ ελαφρών αλύσεων, έδειξε μονοκλωνική εναπόθεση λ ελαφρών αλύσεων (Εικ. 2).

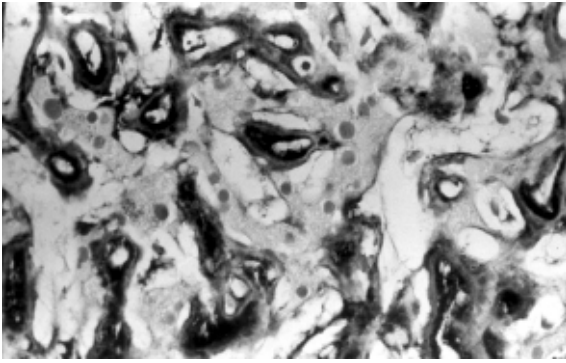
Από τη βιοψία ορθού διαπιστώθηκε ισχαιμική κολίτις. Δεν παρατηρήθηκε εναπόθεση αμυλοειδούς στο χόριο. Ακολούθησε Μυελόγραμμα στο οποίο ανευρέθη αύξηση πλασματοκυττάρων (10%) με παθολογικούς χαρακτήρες. Ετέδη η διάγνωση της πλασματοκυτταρικής δυσκρασίας με ΠΑ τύπου AL από λ ελαφρές αλύσεις.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αμυλοείδωση είναι η διαταραχή που χαρακτηρίζεται από εξωκυττάρια εναπόθεση παθο-



Εικόνα 1. ΗΕx400



Εικόνα 2. PAP/ελαφρές αλύσεις λ x 400 (Περικολποειδική κατανομή).

λογικού πρωτεϊνικού υλικού, με συγκεκριμένη υπερμικροσκοπική δομή και ιστοχημικές ιδιότητες. Αποτελεί εκδήλωση πολλών νοσημάτων και ταξινομείται σήμερα σύμφωνα με τον τύπο της ινιδώδους πρωτεΐνης (Πίνακας 1).

Το αμυλοειδές αποτελείται από ινιδώδεις πρωτεΐνες στο 90% και από μια γλυκοπρωτεΐνη γνωστή σαν συστατικό P στο 10%. Ο χαρακτηριστικός κιτρινοπράσινος διχρωρισμός στο πολωτικό φως οφείλεται στην κρυσταλλική δομή τους.

Οι ινιδώδεις πρωτεΐνες είναι δύο κυρίως τύπων. Η πρωτεΐνη AL και η πρωτεΐνη AA.

Η AL πρωτεΐνη σχηματίζεται από το μεταβλητό τμήμα των ελαφρών αλύσεων των ανοσοσφαιρινών, συνήθως των λ και σπανιότερα

των κ, ή των κ και λ. Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός είναι άγνωστος. Υπάρχουν ενδείξεις ότι μετά από πρωτεολυτική δράση ενζύμων όπως η πεψίνη, κάποια από τα τμήματα αυτά κυρίως των λ ελαφρών αλύσεων έχουν την ιδιότητα να πολυμερίζονται και να σχηματίζουν μεγάλα μόρια.

Η AA πρωτεΐνη αποτελείται από 76 αμινοξέα διατασσόμενα σε μία αλυσίδα με μοριακό βάρος 8500 kd. Έχει τα 55 πρώτα αμινοξέα κοινά με την κυκλοφορούσα στον ορό SAA, μια α1 σφαιρίνη, συσχετιζόμενη με τις HDL λιποπρωτεΐνες του ορού (ΑροSAAO), που ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσεως και παράγεται στα ηπατοκύτταρα, μετά από τη δράση κυτοκινών (IL-1, IL-6).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η AA πρωτεΐνη προέρχεται από πολυμερισμό τμημάτων της SAA μετά από πρωτεολυτική διάσπαση. Ο μηχανισμός καθήλωσης στους ιστούς είναι άγνωστος.

Η προσβολή του ήπατος στην ΠΑ είναι συχνή, 85-98%. Σπάνια όμως η ηπατική προσβολή ευδύνεται για κλινική συμπτωματολογία, τέτοια που να οδηγήσει στη διάγνωση όπως στην παρούσα περίπτωση.

Σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα με ΠΑ τύπου AL, προσβάλλονται συχνότερα η καρδιά, οι νεφροί, το ήπαρ και οι πνεύμονες.

Η ηπατομεγαλία είναι σταθερό εύρημα (84%) που οδηγεί στη διάγνωση. Χολόσταση όμως και ίκτερο παρουσιάζει μόνο στο 4% των ασθενών.

Πίνακας 1.

Νόσημα	Τύπος αμυλοειδούς	Συσχετιζόμενη πρωτεΐνη
A. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ		
1. Δυσκρασίες ανοσοκυττάρων	AL	ελαφρές
-Μονοκλωνική γαμμαπάθεια	AL	αλύσεις
-Μυέλωμα	AL	
-Μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom	AL	
-Λέμφωμα	AL	
2. Αντιδραστική	AA	SAA
- Φλεγμονές	AA	
- Νεοπλάσματα	AA	
- Άλλα	AA	
3. Οικογενής		
- Νευροπαθητικές	AF	προαλβουμίνη
- Μεσογειακός πυρετός	AA	SAA
B. ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗ		
- Γεροντική καρδιά	AS	προαλβουμίνη
- Εγκεφαλικές πλάκες	άγνωστη	άγνωστη
- Υποδόρια	άγνωστη	>>

Το αμυλοειδές εναποτίθεται κυρίως περικολποειδικά τόσο στην περιπυλαία όσο και στην περικολποειδική ζώνη, χωρίς διαφορές στην κατανομή του AA και του AL αμυλοειδούς. Συνοδεύεται από ατροφία των ηπατικών δοκίδων και προσβολή των αγγείων. Έχει αναφερθεί εναπόθεση και γύρω από τα χοληφόρα.

Ως πιθανός παθογενετικός μηχανισμός της χολόστασης θεωρείται η μηχανική διακοπή της ροής της χολής, στο επίπεδο του χοληφόρου τριχοειδούς.

Η διάγνωση της ΠΑ γίνεται κυρίως από τη βιοψία ορδού, λόγω μεγάλης ευαισθησίας της μεθόδου (73-90%). Στην άρρωστή μας η βιοψία του ορδού ήταν αρνητική, αν και οι αλλιώσεις της ισχαιμικής κολίτιδος μπορούν να αποδοθούν στην ΠΑ η οποία πειραλαμβάνεται στα γνωστά αίτια της αποφρακτικής ισχαιμικής νόσου του εντέρου. Η βιοψία ήπατος στους ασθενείς με ΠΑ τύπου AL είναι αποτελεσματική διαγνωστική μέθοδος αν και εμπεριέχει κινδύνους. Από τη βιβλιογραφία όμως δεν

αναφέρεται καμιά επιπλοκή.

Η ταυτοποίηση του είδους της ινιδώδους πρωτεΐνης γίνεται μετά από επώαση του ιστού με Υπερμαγγανικό Κάλιο, πριν τη χρώση με το Ερυθρό του Gongο. Η AA πρωτεΐνη μετά από αυτή τη διαδικασία χάνει τις χρωστικές ιδιότητές της, ενώ η AL τις διατηρεί.

Πρόοδος στη διάγνωση της νόσου έχει σημειωθεί με τη βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας, τη δημιουργία αντιορών κατά του P συστατικού της Αμυλοειδούς και όλων των τύπων της ινιδώδους πρωτεΐνης. Επίσης η ανάπτυξη ραδιοανοσολογικής μεθόδου για την ανίχνευση P γλυκοπρωτεΐνης, δίνει πληροφορίες για την κατανομή του Αμυλοειδούς και την έκταση της νόσου.

Η βιοψία εξακολουθεί να αποτελεί την κύρια διαγνωστική μέθοδο, μια και παρέχει τη δυνατότητα ταυτοποίησης της ινιδώδους πρωτεΐνης και βοηθά αποτελεσματικά στην ταξινόμηση της νόσου, την τελική διάγνωση, τη θεραπεία και την πρόγνωση.

SUMMARY

Primary Amyloidosis type AL presenting as Liver disease. Demonakou Maria

Department of Pathology Sismanogleion Hospital Athens.

A case of 64 years old female with cholestasis due to primary AL amyloidosis diagnosed on liver biopsy was presented.

Key words: *Amyloidosis, liver, cholestasis.*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Robbins, Cotran, Kumar: Amyloidosis στο Pathological Basis of Disease, 1984, Saunders company London, σελ. 195-205.
2. MacSween R: Liver Amyloidosis στο Pathology of the Liver, eds R MacSween, P. Antony, P. Scheuer 1987, Churchill Livingstone 2nd ed, σελ. 674-676.
3. Buck F, Koss M: Hepatic Amyloidosis: Morphological differences between systemic AL and AA types Hum Pathol 1991, 22:904-7.
4. Peters R, Koukoulis G, Gimson A, Portmann B, Westaby D, Williams R: Primary amyloidosis and severe intrahepatic cholestatic jaundice. Gut 1994, 35:1322-1325.