

VZÁCNÁ KOINCIDENCE PAPULÁRNÍ MUCINÓZY S PRIMÁRNÍ SYSTÉMOVOU AL-AMYLOIDÓZOU

MUDr. Kamil Žamboch¹, prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.¹, MUDr. Tomáš Pika¹,
MUDr. Vlastislava Tichá, CSc.², MUDr. Martin Tichý, Ph.D.³

¹III. interní klinika, FN a LF UP Olomouc

²Ústav patologické anatomie, FN a LF UP Olomouc

³Klinika chorob kožních a pohlavních, FN a LF UP Olomouc

Amyloidóza představuje heterogenní skupinu chorobných stavů, vyznačující se extracelulární depozicí nerozpustného bílkovinného fibrilárního materiálu, amyloidu, v parenchymu životně důležitých orgánů. Jde o progresivní kumulativní proces, jehož klinické projevy závisí na tíži a orgánové lokalizaci amyloidových depozit. Kazuistické sdělení prezentuje případ neobvyklé koincidence primární AL-amyloidózy (prokázané postižení kostní dřene, kůže a GIT) spolu s přítomností málo obvyklé M-proteinémie typu IgD lambda a papulární mucinózy typu lichen myxedematosus. V odborném písemnictví bylo zatím publikováno pouze jediné sdělení, jež popisovalo uvedenou asociaci.

Interní Med. 2008; 10 (5): 248–250

Úvod

Monoklonální gamapatie představují soubor zhoubných nebo potenciálně zhoubných lymfoproliferativních stavů, vyznačující se klonální proliferací lymfoidních elementů konečné fáze B- buněčné diferenciace produkujících monoklonální imunoglobulin prokazatelný v séru a/nebo v moči (1, 6). Samotná paraproteinémie je někdy jen izolovanou biochemickou abnormalitou, nezřídka však součástí klinicko-laboratorního obrazu maligních monoklonálních gamapatií. Monoklonální gamapatie mohou být provázány poměrně pestrými kožními projevy (1). Velmi vzácným nálezem je tzv. papulární mucinóza (lichen myxedematosus), což je chronické sklerodermiformní onemocnění, vyznačující se ukládáním patologických imunoglobulinů na kolagenních vláknech pojivové tkáně. Diagnostická kritéria tohoto onemocnění zahrnují papulární či sklerodermoidní erupce na kůži, histologický průkaz mucinózní depozice a proliferace fibroblastů, normální funkci štítné žlázy a přítomnost monoklonální gamapatie.

Popis případu

Sedmapadesátiletý muž s pětiletou anamnézou přítomnosti naoranžovělých plošných kožních erupcí, obtížemi s polykáním tuhých soust, sklonem k průjům a pocitem brnění v distálních partiích dolních končetin byl odeslán na kliniku k diferenciálně diagnostickému došetření nezvyklých obtíží.

Rozbor osobní anamnézy odhalil, že v dětství prodělal revmatickou horečku, před devíti lety byl rozpoznán plicní emfyzém, dva roky se léčil pro arteriální hypertenzi I. st. dle WHO a diabetes mellitus II. typu, před rokem byla zjištěna neatrofická gastropatie. Farmakologická anamnéza zahrnovala inhibitory protonové pumpy, bronchodilatancia, ACE

inhibitor a denní aplikaci inzulínu. Alergologická anamnéza byla negativní, byl zaznamenán 30letý abúzus nikotinu se spotřebou asi 15 cigaret denně. Pracoval v prašném prostředí jako jeřábník na huti.

V objektivním fyzikálním nálezu byly Karnofského score 90, hmotnost 83 kg, tělesná výška 184 cm, BMI 24,5, TK 130/60 mmHg. Na hlavě dominovala přítomnost neostře ohraničených rozsáhlých makulózních oranžových kožních ložisek periorbitálně (obrázek 1), která byla patrná i v oblasti trupu. Změněná kůže byla na pohmat měkká, nebolestivá, neinfiltrovatelná charakteru. Byla naznačena makroglosie s drobnými imprinty zubů po stranách jazyka. Na hrudníku byl celkově hypersonorní poklep a oslabené alveolární dýchání s prodlouženým expiriem. Na dolních končetinách byla zjištěna patelární hyporeflexie. Ostatní fyzikální nálezy byly vcelku přiměřené věku.

V laboratorním obraze byla odhalena středně zvýšená sedimentace erytrocytů (54 mm/hod.), Hb 140 g/l, počet erytrocytů $4,3 \times 10^9/\text{ml}$, normální počet leukocytů, granulocytů a trombocytů. Ukazatelé

základního biochemického spektra (mineralogram, testy renálního a jaterního souboru, testy lipidového spektra, CRP, hladiny hormonů štítné žlázy) byly v mezích normy. V elektroforéze séra byla přítomna nízká M – komponenta (1,7 g/l) typu IgD lambda, poměr sérových hodnot volných lehkých řetězců kappa/lambda byl 0,05 (norma 0,3–1,7). V moči byla zjištěna proteinurie 1,6 g/l za 24 hodin Bence-Jonesova typu, a to řetězec lambda.

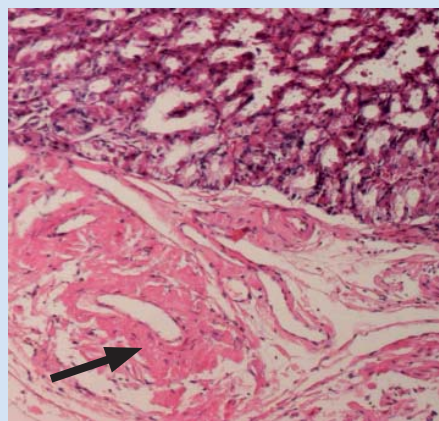
Prvotní podezření na mnohočetný myelom se nepotvrdilo, neboť nebyla splněna IMWG kritéria této choroby. V roztěrovém preparátu kostní dřene bylo pouze 3,2% plazmocytů, radiografické vyšetření skeletu stejně jako vyšetření s pomocí ^{18}F -FDG-PET/CT a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie neprokázala přítomnost ložiskového postižení skeletu nebo kostní dřene. Elektromyografické vyšetření odhalilo distální, středně závažnou axonální polyneuropatii dolních končetin.

Vzhledem k přítomnosti dyspeptických obtíží bylo provedeno panendoskopické vyšetření GIT. Byla zjištěna neatrofická pangastritida, bulbitida, H. p. negativní a zejména při použití endoskopické

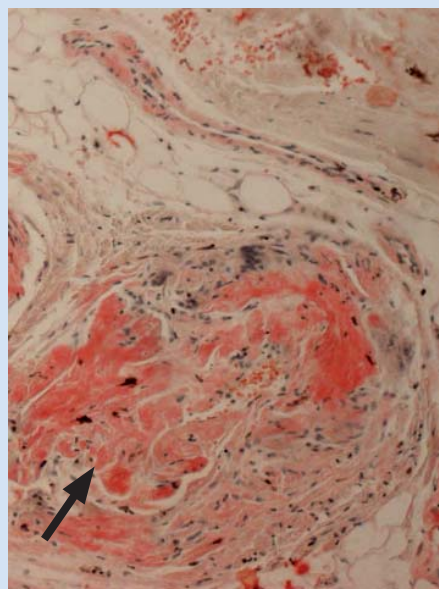
Obrázek 1. Periorbitálně neostře ohraničená makulózní kožní ložiska



Obrázek 2. Amyloidóza sliznice antra žaludku (Hematoxylin-eosin 100x)



Obrázek 3. Amyloidóza kostní dřevě (Kongo červen 100x)



ultrasonografie bylo odhaleno zesílení zadní stěny antra žaludku na 12 mm. Histobiopsie z této oblasti prokázala amyloidózu sliznice antra žaludku (obrázek 2). Pankoloskopické vyšetření s následnou histopatologickou verifikací prokázalo také depozita

amyloidu pod muscularis mucosae sliznice tlustého střeva. Rovněž při histologickém vyšetření biptického vzorku kostní dřevě byla prokázána depozita amyloidu s obrovskobuněčnou reakcí (obrázek 3), kostní spongioza se zesílenými kostními trámcí, intersticiálně s přítomností 4 % plazmatických buněk s dominantní exprimací volných lehkých řetězců lambda. Následné histopatologické vyšetření kůže z postižené oblasti trupu prokázalo depozita amyloidu v papulárním koriu, zatímco vyšetření z oblasti naoranžovělých kožních lézí v oblasti tváře prokázalo proliferaci fibroblastů se zmnožením kyselých mukopolysacharidů, zde ale bez průkazu zeleného dichroizmu v polarizačním světle, takže nález byl uzavřen jako papulární mucinóza (obrázek 4).

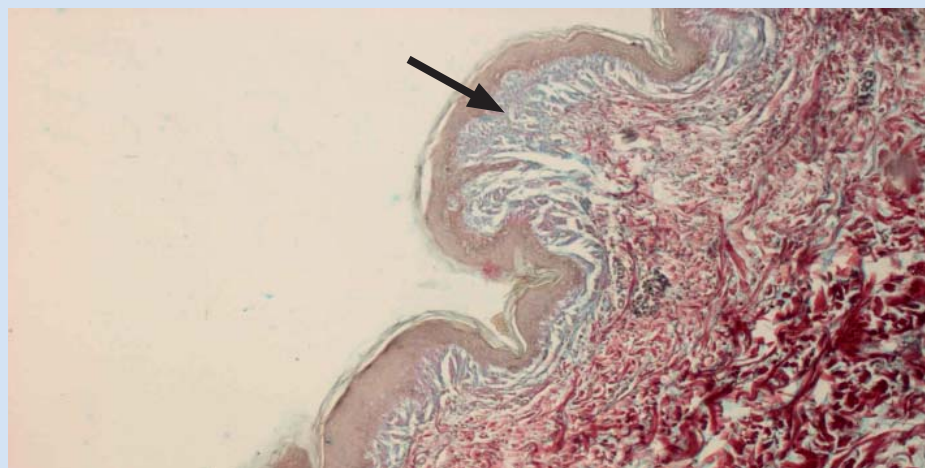
U našeho nemocného jsme tedy zaznamenali neobvyklou koincidence primární AL-amyloidózy (prokázané postižení kostní dřevě, kůže a GIT) spolu s přítomností málo obvyklé M-proteinémie typu IgD lambda a papulární mucinózy typu lichen myxedematosus (4). Amyloidem způsobené změny funkce ostatních orgánů, zejména srdce a ledvin, se nepotvrdily. Elektrokardiografický záznam a echokardiografický obraz neodpovídal typickým známkám amyloidové kardiomyopatie, sérová hladina NT-proBNP byla 108 pg/ml (norma 0–93). Testy renálního souboru a ultrasonografické vyšetření ledvin nevykazovaly patologické hodnoty. U našeho pacienta jsme neprokáali chronickou zánětlivou chorobu jako možný důvod sekundárního AA typu amyloidózy. Diagnóza primární systémové AL-amyloidózy byla podložena vedle obvyklých klinických projevů především histopatologickým průkazem depozit amyloidu v řadě orgánů, diagnóza papulární mucinózy/lichen myxedematosus přesvědčivým nálezem při histopatologickém vyšetření kůže. Nemocný prodělal léčbu konvenční chemoterapií primární systémové AL-amyloidózy (8, 9), a to zprvu 5 cyklů režimu (V) AD (adriablastin, dexamethazon), vzhledem k neuropatii bez aplikace vinkristinu a 6 cyklů intermediárního režimu MD (alkeran, dexamet-

hazon) s nitrožilní aplikací. Dle dosavadního hodnocení, vycházejícího z monitorování celkové proteinurie a sérových hodnot volných lehkých řetězců včetně indexu κ/λ , došlo jen k částečné, dosti neochotné odpovědi na podanou chemoterapii: proteinurie za 24 hodin 1,7–0,0 g/l (norma 0,0–0,15), sVLŘ λ 159–110 mg/l (norma 5,7–26,3), index κ/λ 0,05–0,08 (norma 0,3–1,7). Orgánovou odpověď a následné zlepšení funkce amyloidem poškozených orgánů, které se obvykle dostavuje řádově v 1–6měsíčním intervalu od dosažení hematologické léčebné odpovědi, nelze prozatím očekávat. Kožní změny charakteru lichen myxedematosus nebyly léčbou dosud ovlivněny.

Diskuze

AL-amyloidóza je progresivní kumulativní proces, jehož klinické projevy závisí na tíži a orgánové lokalizaci amyloidových depozit. Klinický obraz se vyznačuje velmi pestrým, individuálně různě vyjádřeným souborem subjektivních příznaků a objektivních změn (2, 6). Proto stanovení diagnózy primární AL-amyloidózy bývá většinou pozdní, v obtížně ovlivnitelné fázi choroby, se závažným postihem životně důležitých orgánů. Problémy s včasnou diagnostikou této poměrně neobvyklé nemoci způsobují, že tyto pacienty již nelze léčit vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krvinek (3). Rozpoznání choroby také mnohdy dlouho uniká pozornosti vzhledem k atypickým, variantním formám nemoci (5, 10). U našeho pacienta to byla přítomnost monoklonálního imunoglobulinu typu IgD lambda, a především krajně nezvyklá koincidence s lichen myxedematosus. V odborném písemnictví bylo zatím publikováno pouze jediné sdělení, a to japonskými autory (7), jež popisovalo koincidence papulární mucinózy s primární systémovou AL-amyloidózou asociovanou s lambda typem IgD paraproteinémie. Výskyt IgD lambda monoklonálního imunoglobulinu u AL-amyloidózy je rovněž nesmírně vzácný (11, 12). Diferenciálně diagnosticky je nutné zejména odlišit AL-amyloidózu od sekundárního AA typu, neboť mají zcela odlišný způsob léčby a prognózu (6). Vedle typických kliniko-laboratorních charakteristik amyloidóz umožňuje odlišit jednotlivých typů od primární systémové AL-amyloidózy v 86–98 % průkaz abnormální hladiny s VLŘ (3). Terapie primární AL-amyloidózy u našeho pacienta se zaměřila jednak na snížení tvorby amyloidových fibril prostřednictvím útlumu syntézy amyloidogenních peptidů klonálními plazmocyt, regresi amyloidových mas a zlepšení funkce postižených orgánů (3). Protože dosud aplikovanou chemoterapií došlo jen k částečné hematologické léčebné odpovědi, byla v současné době zahájena léčba s použitím thalidomidu – léčebný režim CTD (cyklofosfamid, thalidomid, dexamethazon).

Obrázek 4. Papulární mucinóza kůže (Alciánová modř 100x)



Z předloženého sdělení vyplývá, že každý jedinec s nálezem monoklonálního imunoglobulinu, zvýšených sérových hladin volných lehkých řetězců a/nebo B-J proteinurie by měl být podrobně vyšetřen, diagnosticky zařazen a léčen, případně trvale dispenzarizován dle charakteru zjištěného stavu.

MUDr. Kamil Žamboch

III. interní klinika FN

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

e-mail: kamil-zamboch@seznam.cz

Literatura

1. Adam Z, Hájek R, Mayer J, et al. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. 1. vyd. Brno, 1999.
2. Adam Z, Ščudla V. Klinické projevy a diagnostika AL amyloidózy a některých dalších typů amyloidóz. Vnitř Lék 2001; 47: 36–45.
3. Adam Z, Ščudla V, Tomáška M. Léčba AL amyloidózy a některých dalších typů amyloidóz. Vnitř Lék 2001; 47: 46–52.
4. Andre R. Purpura revealing an IgD immunoglobulin amyloid type. Presse Med 1971; 79: 1021–1022.
5. Gertz MA. Clinical appraisal in 77 patients, Hepatology 1997; 25: 119–120.
6. Indrák K. a kolektiv. Hematologie. 1. vyd. Triton, Praha 2006.
7. Ishibashi A. Coexistence of papular mucinosis and systemic amyloidosis associated with lambda type IgD paraproteinemia. J Dermatol 1989; 16: 64–67.
8. Kyle RA. A trial of three regimens for primary amyloidosis. New Engl J Med 1997; 336: 1203–1204.
9. Kyle RA. Primary systemic amyloidosis, clinical and laboratory features in 474 cases. Sem hematol 1995; 32: 50–51.
10. Pick AI. Clinical and immunochemical studies of 20 patients with amyloidosis and plasma cell dyscrasia. Acta haemat 1981; 66: 156–157.
11. Rodon P. Temporal artery involvement revealing AL amyloidosis and IgD monoclonal gammopathy. Rheumatol 1996; 23: 189–90.
12. Schaldenbrand JD. IgD amyloid in IgD lambda monoclonal conjunctival amyloidosis. Arch Pathol Lab Med 1983; 107: 626–628.