

Systemisk AL-amyloidos

Fallbeskrivning av sjukdom med varierande och svårtolkad symtomatologi

Kunskapen om amyloidsjukdomarnas komplexitet har ökat dramatiskt under senare år. Detta har givit möjligheter till mer specifik terapi för de olika amyloidsjukdomarna, och därmed har kraven på en tidig och specifik diagnostik ökat. Den viktigaste faktorn är därvid uppmärksamhet på att ett symtomkomplex kan vara tecken på en amyloidossjukdom.

Sambandet mellan myelom och amyloidos är välkänt. Cirka 10 procent av myelompatienterna utvecklar systemisk amyloidos, och oftast sker detta hos patienter med light chain disease. Amyloidos omfattar en stor grupp av tillstånd där en patologisk fibrillär substans, amyloid, inlagras i olika vävnader. Fibrillen är den utmärkande strukturen för all amyloid, och den uppbyggs av ett litet protein, som växlar mellan de olika formerna av amyloid. Cirka 20 skilda proteiner har hittills identifierats som amyloidfibrillproteiner hos människa och fler kommer med all säkerhet att upptäckas. Fibrillen, som har en för all amyloid gemensam molekylär uppbyggnad [1], ger amyloid dess karakteristiska egenskaper inklusive de färgningsreaktioner, som används diagnostiskt. Andra komponenter, främst proteoglykaner och plasmaproteinet SAP (serum amyloid P-component, finns i

alla amyloidinlagringar, men deras betydelse är ofullständigt känd.

Man kan skilja på två huvudgrupper av amyloidos – systemisk eller generaliserad och lokaliserad. Den amyloida substansen infiltrerar och förstör normal vävnad, och den sjukdomsbild som manifesteras beror på i vilken vävnad eller vilket organ som amyloid inlagras. Vid systemisk amyloidos kan i olika kombinationer inlagringar förekomma i praktiskt taget alla vävnader. Engagemang av kärl, främst små artärer, är här regel.

Systemisk amyloidos finns i många olika varianter. Den klassiska indelningen skiljer mellan primär, myelomrelaterad, sekundär, familjär och senil amyloidos. De senaste decenniernas utveckling har visat att situationen är avsevärt mer komplicerad. Vi vet idag också att amyloidfibrillen består av fragment av monoklonala lätta immunoglobulinkedjor vid såväl primär som myelomrelaterad amyloidos. Det gemensamma namnet för denna biokemiska typ av amyloidos är numera AL-amyloidos (A = amyloid och L = lätt kedja) [2].

Den bakomliggande sjukdomen är i både primär och myelomrelaterad amyloidos en klonal expansion av plasma-celler som producerar den amyloidbildande lätta immunoglobulinkedjan. Sålunda har långtidsuppföljning av individer med benign monoklonal gammopati (monoclonal gammopathy of unknown significance, MGUS) visat att en del av dessa patienter utvecklar primär amyloidos och andra myelom. Vid sekundär amyloidos (AA-amyloidos) utgörs amyloiden av ett fragment av det akuta fasproteinet SAA och vid familjär amyloidos av svensk typ och vid senil systemamyloidos av plasmaproteinet transtyrelin. Det skall påpekas att många andra familjära amyloidosformer har påträffats i olika delar av världen, och där är ibland andra proteiner involverade. Sammanlagt har tio olika proteiner visats kunna ge upphov till systemiska amyloidosformer.

Symtomatologin varierar mycket mellan och inom de systemiska amyloidosformerna. Särskilt AL-amyloidos är känd för sin ofta svårtolkade sjukdomsbild, något som ofta fördröjer diagno-

Sammanfattat

- Systemisk amyloidos finns i många varianter som alla karaktäriseras av att en patologisk, fibrillär substans, amyloid, finns inlagrad i olika vävnader.
- Cirka tjugo skilda proteiner har hittills identifierats som amyloidfibriller hos människa.
- Symtomatologin vid systemisk amyloidos är variabel och sjukdomsbilden kan vara svårtolkad.
- Tidig och specifik diagnostik ger möjlighet till riktad terapi mot bakomliggande sjukdomar. Sådan diagnostik är idag möjlig och tillgänglig.

sen. Problemet är allra störst vid primär amyloidos då diagnostisk ledning av en malign plasmacellsklon saknas och den benigna klonen kan vara helt dold och inte nödvändigtvis ge upphov till en M-komponent eller Bence-Jones proteinuri.

Fallbeskrivning

75-årig tidigare väsentligen frisk man söker vårdcentralen i oktober 1990 på grund av trötthet och vattenkastningsbesvär. Provtagning visar ett lågt Hb och förhöjt kreatinin. Patienten remitteras till medicinkliniken vid Motala lasarett för utredning. Denna visar att patienten har ett myelom med kraftig proteinuri på 4,1 g/d bestående av Bence-Jones äggvita med monoklonala kappakedjor. I skelettet finns utbredda myelomförändringar, och benmärgen har en för myelom karakteristisk morfologi.

Cytostatikabehandling påbörjas i december 1990, och patienten får upprepade cytostatikakurer fram till maj 1994. Under denna period ådrar han sig en vänstersidig medial kollumfraktur och får strålbehandling mot vänster fe-

Författare

NILS STOBÆUS

överläkare, medicin- och rehabklinik, Visby lasarett

BIRGITTA SANDER

docent, laboratoriet för patologi och cytologi, Huddinge sjukhus
birgitta.sander@pathlab.hs.sll.se

AGNETA CASSEL

leg läkare, medicinkliniken, Motala lasarett

THOMAS JOHNSON

ST-läkare, kirurgkliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

PER WESTERMARK

professor, överläkare, avdelningen för patologi och cytologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala.
per.westermark@genpat.uu.se



Figur 1. Snitt genom den mycket starkt förtjockade tunntarmen. Slemhinnan (pil) är tunn och utslätad. Tunica muscularis och subserosa är uppgångna i amyloidmassor (blekblå) medan i mitten av snittet ses rester av tunica muscularis propria som röda strimmor. Det sparsamma kollagenet är djupblått. Massons trichrom, x30.

mur. Patienten mår trots allt relativt väl under dessa år och klarar sig bra hemma.

I maj 1994 insjuknar patienten med buksmärter och illamående och får läggas in på medicinkliniken. I status noteras ömhet under höger arcus. Det föreligger ett måttligt förhöjt bilirubin samt något förhöjda ASAT-, ALAT- och ALP-värden. Ultraljud av buk visar att gallblåsan är lätt utspänd och innehåller multipa gallkonkrement. Patienten blir bedömd av kirurgläkare som misstänker gallbesvär. Man beslutar att avvakta med operation eftersom patienten spontanförbättras.

I september försämras tillståndet ånyo och patienten får ihållande kraftigt diarré och nedsatt aptit. På några månader minskar han ca 10 kg i vikt, så småningom tillkommer även kräkningar och patienten blir mot slutet av året inlagd för utredning. Man noterar nu att feces är avfärgade. Leverprov och S-amylas är normala. Gastroskopi visar att patienten har ett hiatushernia. Vid rektoskopi finner man inget anmärkningsvärt. Fett i feces är kraftigt förhöjt, 81 mmol/d (referensvärde <17). DT-buk visar en bild som vid tunntarmsileus med kroniskt för-

tjockade tunntarmar. Passageröntgen bekräftar denna bild.

Man beslutar nu att göra en explorativ laparotomi och finner vid operation vidgade, generellt väggförtjockade, gulgrå tunntarmar. Endast fläckvis ses rester av normalt muskelskikt, och tarmperistaltiken har nästan upphört. Liknande förändringar ses även i kolon. Vidare operativt ingrepp bedöms inte möjligt och förändringarna tolkas som någon form av inlagringssjukdom, sannolikt amyloidos. På grund av risk för läkningsstörning avstår man även från biopsi. Eftergranskning och färgning med Kongorött av provexcision som tagits i samband med gastroskopi visar amyloidos.

Patienter erhåller palliativ behandling med TPN. Han försämras dock med njursvikt och avlider två veckor efter operationen.

Resultat av obduktion och histopatologisk undersökning. Vid den kliniska obduktionen noterades att hela tunntarmen, kolon och rektum uppvisade en kraftig väggförtjockning med i serosan strimformade inlagringar i tarmens längsriktning. Tarmslemhinnan var dock retningsfri och hade ett ordinärt utse-

de. I övriga digestionsorgan noterades inga anmärkningsvärda förändringar.

Aorta uppvisade en måttlig ateroskleros, och i kranskärlen fanns enstaka hårda inlagringar i intiman med i ramus circumflexus en timglasformad stenosis och i höger koronarkärl en 5 mm stor plackblödning. Myokardiet hade dock ett ordinärt utseende. I vardera pleura fanns 200 ml rödbrun vätska och lungorna innehöll stora mängder ödem.

Den mikroskopiska undersökningen av tunntarmen visade att muscularis propria var helt genomslagen av stora massor av amyloid (Figur 1). Amyloidinlagringar påvisades också i kärlväggar i submukosan och subserosan medan slemhinnan inte var afficerad. Också magsäcksväggen företedde amyloidinlagringar liknande dem i tunntarmen men i något mindre omfattning. I övriga organ konstaterades en mycket fokal och spridd amyloidförekomst i enstaka kärlväggar i hjärta, mesenterium, pankreas och lunga. Däremot sågs inga amyloidinlagringar i lever, mjälte eller njure. I benmärgen bild som vid myelom.

Sammanfattningsvis kunde man således konstatera att patienten hade

ett multipelt myelom med systemisk amyloidos företrädesvis lokaliserad till muscularis propria i tarm och magsäck. Den omedelbara dödsorsaken var lungödem.

Kommentar

AL-amyloidos är företrädesvis en sjukdom hos äldre män. Det är en ovanlig sjukdom vars incidens har beräknats till 6–7 per miljon invånare [3]. Symtomatologin vid AL-amyloidos är mycket växlande. Viktminskning föreligger ofta. Vanliga kliniska manifestationer är nefrotiskt syndrom, hjärtarytmier, hjärtsvikt, hudblödningar och karpaltunnelsyndrom. Makroglossin är karakteristisk men förekommer endast i ca 10 procent av fallen. M-komponent kan ofta, men inte alltid, påvisas i serum, och detsamma gäller Bence-Jones protein i urin.

I cirka två tredjedelar av fallen är AL-amyloid en lambda-typ, vilket är ett mönster som avviker från myelom utan amyloid där kloner, som producerar lätta kedjor av kappa-typ, överväger. Denna skillnad antas bero på att lambda-kedjor har större benägenhet att aggregera till amyloidfibriller än kappa-kedjor. Myelomcellerna hos vår patient producerade kappa-kedjor, och i överensstämmelse härmed visade aminosyresekvensanalys av det rena amyloidfibrillprotein från tarmväggen att det var av kappa I-typ. Prognosen vid AL-amyloidos är dålig, och medianöverlevnaden var i ett stort material 1,8 år [4]. Effektiv behandling av amyloidinlagringarna saknas, men cytostatika försöks både mot myelomrelaterad och primär AL-amyloidos med viss framgång [5]. Benmärgstransplantation är ett alternativ som börjat användas under senare år.

Vid förekomst av M-komponent i kombination med nefrotiskt syndrom, perifer neuropati, hepatomegali, karpaltunnelsyndrom eller idiopatisk malabsorption skall möjligheten av AL-amyloidos övervägas [4]. Diagnosen nås i de flesta fall med finnålsbiopsi av buk fettvävnad [6], som är en enkel, snabb och billig metod och därför förstahandsalternativ. Vid negativt resultat kan annan biopsi övervägas, t ex från rektum. Det finns numera också goda möjligheter att bestämma amyloidsubstansens natur med hjälp av antikroppar [7]. Vårt fall illustrerar dock vikten av att frågeställningen amyloidos förs upp på remissen till patologlaboratoriet; mindre amyloidinlagringar framträder inte utan specialfärgning. Också större amyloidinlagringar missas lätt i rutin-färgade preparat.

Inlagring av amyloid ses regelmässigt i mag-tarmkanalen vid de flesta systemiska amyloidosformerna, inklu-

sive AL-amyloidos, men markanta gastrointestinala symtom är mer ovanliga. I sitt stora material (776 fall) fann Kyle malabsorption i 5 procent [4]. Tarmblödning kan också förekomma. Det är också känt att pseudoobstruktion, som i vårt fall, kan uppträda vid AL-amyloidos [8]. Bristen på symtom från andra organ gjorde dock fallet särskilt svårdiagnostiserat och avspeglar den stora och ännu oförklarade variabilitet i amyloidinlagringar som ses vid AL-amyloidos.

Sammanfattningsvis har vi beskrivit en patient med ovanlig manifestation av AL-amyloidos. Fallet understryker det väl kända faktum att diagnos av AL-amyloidos ofta är svår, kanske framför allt då symtomatologin kan leda miss-tankarna åt helt andra håll.

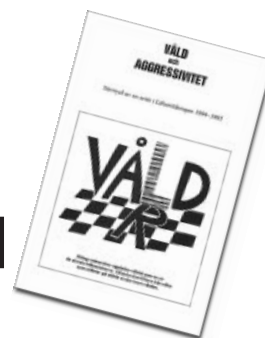
Referenser

1. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The β -fibrilloses. *New Engl J Med* 1980; 302: 1283-92 & 1333-43.
2. International nomenclature committee on amyloidosis. *Bull WHO Health Organiz* 1993; 71: 105-8.
3. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79: 1817-22.
4. Kyle RA. Primary systemic amyloidosis (AL) in 1990. In: Natvig JB et al, eds. *Amyloid and amyloidosis 1990*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1991: 147-52.
5. Merlini G. Treatment of primary amyloidosis. *Sem Hematol* 1995; 32: 60-79.
6. Stenkvist B, Westermarck P. Diagnostik vid amyloidos. *Läkartidningen* 1978; 75: 674-5.
7. Olsen KE, Sletten K, Westermarck P. The use of subcutaneous fat tissue for amyloid typing by ELISA. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 355-62.
8. Kumar SS, Appavu SS, Abcarian H, Barreta T. Amyloidosis of the colon. Report of a case and review of the literature. *Dis Col Rect* 1983; 26: 541-4.

Många människor uppfattar våldet som en av de största hälsoriskerna. Våldet möter läkare från olika specialiteter på skilda nivåer inom vården. Det kan också drabba dem själva.

Under 1994–95 publicerade Läkartidningen 26 artiklar som tillsammans gav ett brett medicinskt perspektiv på ämnet våld och aggressivitet. De har nu samlats i ett 84-sidigt häfte som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 95 kronor.



Våld och aggressivitet

Beställer härmed.....ex av "Våld och aggressivitet"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till LÄKARTIDNINGEN
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker