



# Väga kurva lõpuga haigusjuht patsiendist, kel oli domineerivalt maksakahjustusega kulgev primaarne amüloidoos

Toomas Vestman,  
sisehaiguste arst Pärnu Haiglas

# Haigusjuht

71 a. meespatsient

Hospitaliseeriti erakorralise haigena. Perearst suunab  
diagnoosidega *mehaaniline / hemolüütiline ikterus*

Viibis palatis 04.01. 07 – 23.01.07

# Vaevused

Suukuivus

Kõhuvalu eitab, vahetevahel olnud peale sööki

Nahasügelust eitab

Väljaheite ja uriini värvuse muutumist eitab

# Anamneesist

Ikteruse tekkeagega öelda ei oska, 2 päeva ei ole habet ajanud

10.2006 a. Läänemaa Haiglas vererõhu kõrgenemise tõttu uuringutel. Regulaarselt antihüpertensiivseid ravimeid ei kasuta, perearstil väljavõtet ei ole.

17.12.2006 a. gastroskoopia, kuna aegajalt kõhuvalu.

04.01.2007 a. läks vastust perearstile viima

Elab üksi

Alkoholi tarvitab harva

Siiani terve mees

Onkoanamnees suguvõsas puudub

# Esmased uuringud

Kliiniline veri: Lk 7,83 Er 3,61; Hgb 157; MCV 105; Hct 38,5; Tr 200;

## Biokeemia:

veresuhkur 4,6;

Na 146; K 5,0;

bilirubiin 448; konjugeeritud bilirubiin 290;

AST 124; ALT 55

GGT 653; ALP 699;

LDH 382;

uurea 9,6; kreatiniin 70;

CRV < 1;

amülaas 60; pankrease amülaas 33;

# Uuringud

UH-uuring kõhuõõnest: Maks – 200 mm, struktuur ühtlane, kajavaene, intrahepaatilised veresooned suhteliselt kitsad, maksaveenide voolukõver lamenenud, portaalvool normis - hepatiit?, sapipõis - kontraheerunud, 2 ml, sein ühtlane, valendik vaba, sapiteed - laienemiseta, ühissapijuha 4 mm, pankreas - struktuur ühtlane, mahumuutuseta, põrn – 115 mm, normipärane, peritoneumiõõs - vähene astsiit, paraaortaalpiirkond - gaaside tõttu halvasti nähtav, neerud - paisuta, parenhüüm normipärane, kusepõis - normis, prostata 21 ml.

# Uuringud

Kompuutertomograafiline uuring (üla-keskkõhust natiivis, kontrastainega varajases faasis, 7 mm ning pankreasest hilisfaasis, 5 mm kihid): Kõhuõõnes väheselt astsiivedelikku. Maks: parema sagara pikimõõt 17 cm, vasak sagar mõõtmetelt suurenenud, serv ümardunud, tihedus ca 40 HU - normist madalam, koldelisi muutusi ei sedasta. Maksasisesed sapiteed laienemiseta. Sapipõis: normaalse suurusega, sisaldas homogeenne. Pankreas: normaalse suuruse ja struktuuriga, koldelist muutust ei sedasta. Põrn: normaalse suuruse ja struktuuriga. Neerupealised: normaalse suuruse ja kujuga. Neerud: suurus ja asetus normis, parenhüümi kontrasteerumine ühtlane. Aort: uuritud piirkonnas läbimõõt normis. Paraaortaalsel patoloogiliselt suurenenud lümfisõlmi ei sedasta.



# Uuringud

Autoantikehad: ANA 1:10N; AMA 1:10N; SMA 1:10N;

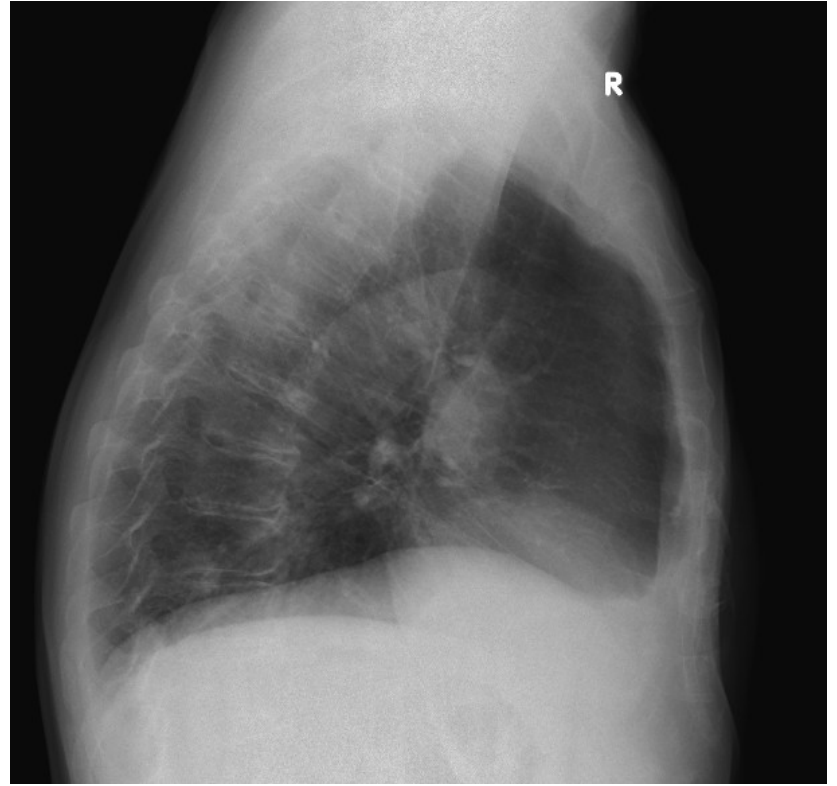
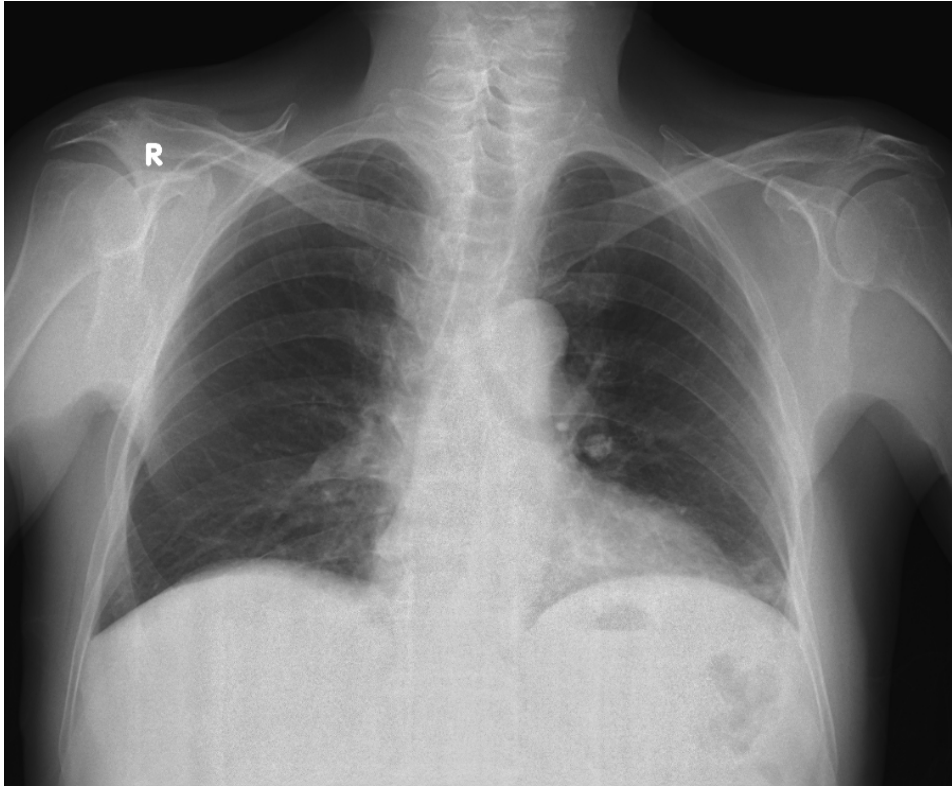
Viirusmarkerid: aCMV IgG, aCMV IgM neg; aHAV, HBeAg neg; HBsAg neg; antiHCV neg; anti-HBcIgM neg;

Mikroalbuminuuria: 10 (norm < 30 mg/L)

EKG: Siinusrütm. Elektrilise telje kalle vasakule.

Rö-th: Paremas hiiluses kolmnurkne varjustus. Külgü/v kopsudes varjustusi ei näe.

# Rö-ülesvõtted



# Uuringud dünaamikas

## Biokeemia:

Na 146...149; K 5,0...3,1;

bilirubiin 448...604; konjugeeritud bilirubiin 290...390;

AST 124...115; ALT 55...57;

GGT 653...784; ALP 699...1596;

albumiin 31; INR 1,29;

LDH 382;

uurea 9,6; kreatiniin 70...133;

# Histoloogiline uuring

Maksakude kogu ulatuses moondunud, näha homogeense eosinofiilse materjali ladestumine perisinusoidaalselt hepatotsüütide ning endoteelirakkude vahele. Hepatotsüüdid kokku surutud, atroofilised, eristatavad paiguti tsentrilobulaarselt. Tsentrilobulaarses piirkonnas hepatotsüütides sapipigmenti. Sinusoidid kokku surutud, peenikesed. Portaalväljad eristatava struktuuriga ka periportaalses piirkonnas paiguti hepatotsüüdid kohati säilunud, valdavalt aga hepatotsüütide struktuur häiritud. Homogeenne eosinofiilne materjal van Gieson värvingul kahvatu roosakas-kollakalt värvuv. PAS-diastaas värvingul õrna positiivsust andev. Kongo värvingul materjal positiivse telliskivipunase värvinuga ning polaristatsioonil õrna kohatist rohekat helendust andev. Immuunhistokeemiliselt A-amüloid (sekundaarne amüloidoos) negatiivne. Kerged ahelad (kappa, lambda) aga mõlemad positiivsed.

**Histoloogiliselt tegemist ulatusliku perisinusoidaalse amüloidoosiga, sekundaarse amüloidoosi immuunhistokeemiline marker negatiivne, kerge ahelate immuunhistokeemiline fenotüüp aga polükloonaalne.**

# Amüloidoos

Valkude ainevahetushäire (mitte üks haigus!), millele on iseloomulik sarnase füüsikalise konformatsiooniga fibrillaarse valgu teke ja ladestumine rakuvälises maatriksis;

- lähtesubstraadiks erinevad valgud;
- erinevad patogeneetilised mehhanismid;

# Amüloid

= kongofiilne hüaliinitaoline glükoproteiinse iseloomuga ja mikrofibrillaarse struktuuriga tihke materjal, mis ladestub süsteemselt või lokaalselt rakuvälises maatriksis;

valgusmikroskoobis hematoksülin-eosiinvärvingul: amorfne eosinofiilne ekstratsellulaarne aines, mis ladestub progresseeruvalt → ümbritsevate rakkude rõhkatroofia → elundite funktsioonihäired

spetsiifiline värving: Kongo punasega, polariseeritud valguses → amüloid topeltmurdev, õunroheline

# Amüloidi tüübid

## AA-amüloid

HDL-apolipoproteiini (SAA e. seerumamüloid-A-eellasvalk) derivaat.

Arvatav patogenees: põletiku korral sünteesitakse maksas nn. ägeda faasi valke (n. C-reaktiivne valk, SAA) → SAA↑ → SAA fagotsütoos → amüloidogeensete fragmentide lõhustamine → kondensatsioon β-fibrillaarseks valguks

Esinemine: süsteemse sekundaarse amüloidoosi puhul;

# Amüloidi tüübid

**AF-amüloid** (perekondlik) - transtüretiini derivaat

Patogenees: punktmutatsioon transtüretiini geenis → amüloidogeensete fragmentide teke ilma eelneva proteolüüsita → kondensatsioon  $\beta$ -fibrillaarseks valguks;

Esinemine: lokaliseeritud amüloidoosidena:

- neerude amüloidoos;
- perifeersetes närvides;
- südamelihase amüloidoos



# Amüloidi tüübid

## AE- amüloid (endokriinne)

Arvatav patogenees: ebanormaalsete valkude süntees endokriinsete rakkude poolt → mittetäielik valkude proteolüüs → amüloidgeensed fragmendid → kondensatsioon  $\beta$ -fibrillaarseks valguks;

Esinemine: lokaliseeritud amüloidoosidena, n. Langerhansi saarekestes 2. tüüpi diabeedi korral; kilpnäärme C-rakkudest lähtunud medullaarse vähi stroomas;

# Amüloidi tüübid

## AS-amüloid

Arvatav patogenees: mutatsioon 21. kromosoomis paiknevas proteinaasi inhibiitori geenis → atüüpilise  $\beta$ -amüloidi-eellasvalgu ( $\beta$ -APP) teke → kondensatsioon  $\beta$ -fibrillaarseks valguks;

Esinemine: Alzheimeri tõve, Downi tõve puhul (trisoomia 21);

# Amüloidi tüübid

**AL-amüloid:** immunglobuliinide kergete ahelate ( $\lambda$  ja  $\kappa$ ) derivaat.

Arvatav patogenees: immunoloogiline stiimul → plasmarakkude klooni proliferatsioon → monoklonaalsete immuunglobuliinide sekretsioon → kergete ahelate mittetäielik lüsosomaalne lõhustamine makrofaagides → vabade  $\lambda$ - ja  $\kappa$ -kergete ahelate fragmentide teke → kondensatsioon  $\beta$ -konformatsiooniga fibrillideks;

Esinemine: süsteemse primaarse amüloidoosi puhul

# Amüloidooside klassifikatsioon

## Süsteemsed amüloidoosid

Immuunrakulised düskraasiad amüloidoosiga (primaarne amüloidoos), AL-amüloidoos:

- ilma muu eelneva haiguseta;
- multiipelne müeloom jt. monoklonaalsed B-lümfoproliferatiivsed protsessid;

Reaktiivne süsteemne amüloidoos (sekundaarne), AA-amüloidoos:

- kroonilised autoagressiivsed põletikud, n. reumatoidartriit jt. (60%);
- kroonilised mädased põletikud (osteomüeliit, intrakutaansete heroini injektsioonide järgselt → heroin-nefropaatia jt), 30%;
- maliigsed kasvavad, 3%;

# Amüloidooside klassifikatsioon

## Lokaalsed amüloidoosid, tumoroossed amüloidimassid (AL-amüloid)

- kopsudes, kõris, kusepõies, keeles, silmade ümbruses, nahas, ajus;

## Hemodialüüsiga seotud amüloidoos

- $\beta$ 2-mikroglobuliin, ei läbi dialüüsiaparaatide membraane  $\rightarrow$  ladestused liigestes, sünoviaalmembraanides, kõõlustappedes;

## Pärilik-perekondlik amüloidoos

- Vahemere-palavik;
- perekondlik amüloidootiline polüneuropaatia;
- perekondlik nefropaatia;
- kardiopaatileine;

**Vanadusamüloid:** seniilne kardiaalne amüloidoos  $\rightarrow$  kardiomiopaatia, rütmihäired;

# Primaarne amüloidoos

Tavaliselt vanuses > 40 a.

Meestel mõnevõrra sagedamini

Sageli mitme organi haaratus

- Neerud 50% (30%)
- Süda 40%
- Karpaalkanal 26%
- Perifeerne või autonoomne närvisüsteem 19%
- Maks 16%
- Nahakahjustus 5-15%

# Sümptomaatika

Väsimus }  
Kaalulangus } 40 – 70%-l  
Tursed } põhjuseks enamast kongestiivne SP;  
harva astsiit või teised PHT tunnused

Paresteesia (25%); sagedamini teatud perekondlike vormide korral; karpaalkanali sündroom

# Südame kahjustus amüloidoosist

Amüloidi ladestumine südamelihasesse ja perivaskulaarselt põhjustab rütmihäireid, kardiomegaaliat, südamepuudulikkust.

EKG: voltaaži madaldumine

EHHO: vatsakeste liikuvuse vähenemine



# Seedekulgla kahjustus amüloidoosist

Malabsorptsioon, diarröa – lihaste infiltratsioonist või autonoomsest neuropaatiast

Hemorraagia

Kõhukinnisus

Makroglossia - AL ladestub keelde 10 – 20%-l

# Maksakahjustus amüloidoosist

Harva

Hepatomegalia 40 – 50%

Kolestaas

Entsefalopaatia

Ravimrefraktaarne astsiit

ALP ↑

Hüpoalbumineemia

} kõige sagedamini

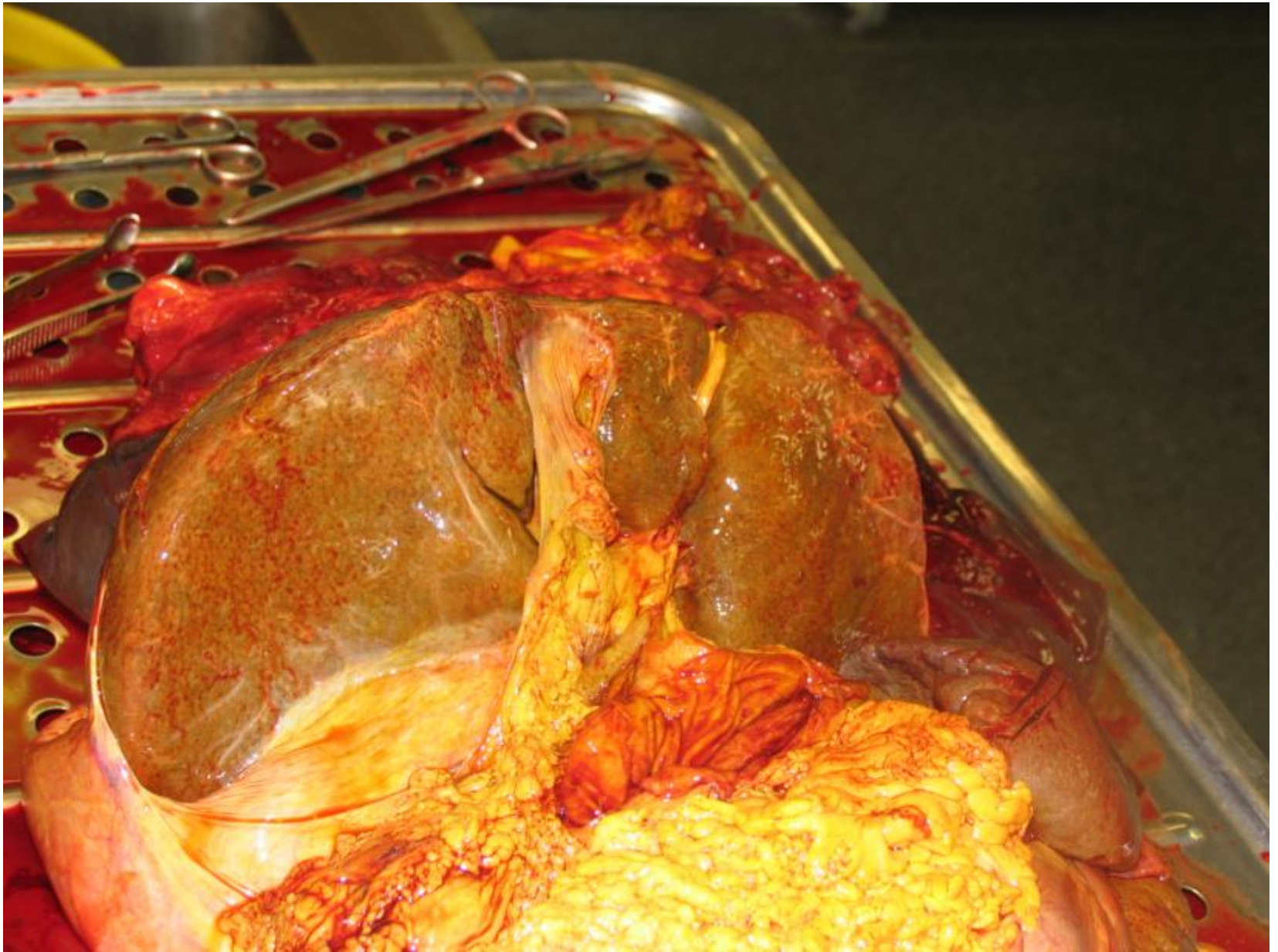
Tsütolüüs

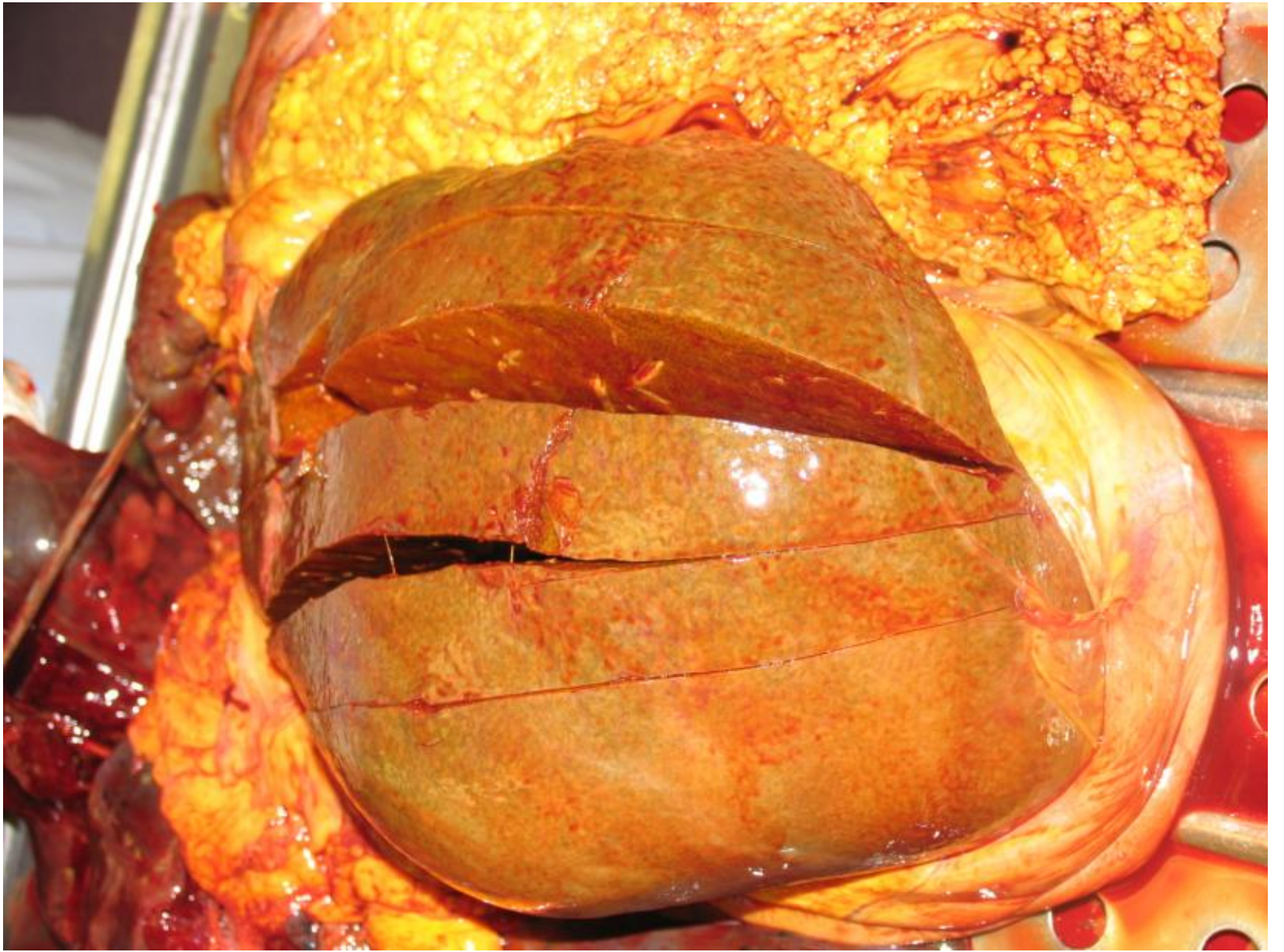
harva

Bilirubiini ↑

väga harva

Laboratoorsed analüüsid ei korreleeru maksakoe kahjustusega – histoloogiliselt võib maksakahjustus esineda ka ilma hepatomegalia ja laboratoorsete niheteta





# Närvisüsteemi kahjustus amüloidoosist

Perifeerne neuropaatia – nii närvide infiltratsioonist amüloidiga kui ka ümbritsevate amüloidiladestiste kompressioonist närvidele (näit. karpaalkanali sündroom). Autonoomse närvisüsteemi düsfunktsioon avaldub ortostaatilise hüpotensioonina, seedekulgla häiretena, kusepõie düsfunktsioonina, impotentsusena. Tsentraalses närvisüsteemis võib amüloid koguneda veresoontesse või kolletena

# Näärmete kahjustus amüloidoosist

Neerupealistesse – annab Addisoni tõve sümptomaatika

Eksokriinnäärmetesse kogunemisel kuiv sündroom

# Tugiaparaadi kahjustus amüloidist

Ladestumisel lihaste veresoonte seintesse → müopaatia

Ladestumisel sünoviaalmembraanidesse,  
sünoviaalvedelikku, liigeskõhredesse → liigesvaevused

# **Veresoonte kahjustus amüloidoosist**

Veresoonte seinte infiltratsioonist → hemorraagiline diatees, seedekulgla veritsus; veritsus nahka, bronhidesse, eriti peale invasiivseid protseduure.



# **Nahakahjustus amüloidoosist**

Paapulid, naastud, laigud, enamasti nahavoltides.

<http://dermatlas.med.jhmi.edu/derm/>

# Neerukahjustus amüloidoosist

Proteинуuria: isoleerituna, nefrootilise sündroomina

Hematuuria

Arteriaalne hüpertensioon

Neerupuudulikkus

Radioloogiliselt neerud norm suurust või suuremad,  
neerupuudulikkuse arenedes mõõtmed vähenevad

Neeruveeni tromboos komplikatsioonina

# Diagnoosimine

Histoloogiline

Eelistada rektumi limaskesta või nahaaluse rasvkoe  
biopsiat

Maksabiopsia

# Kulg ja prognoos

Väljaravimatu ja progresseeruv haigus

Letaalne lõpe enamasti kardiaalsetest või neerutüsistustest

Maksakahjustuse olemasolu mõjutab harva haiguse kulgu.

Haigetel, kel maksakahjustus esmaseks tunnuseks, arvatakse elulemus olevat pikem

# Ravi

Tüsistuste ravi vastavalt organkahjustusele; südame- ja neerutransplantatsioon teatud juhtudel

Primaarse amüloidoosi ja AL-amüloidi puhul puudub efektiivne ravi, mis vähendaks monoklonaalse Ig kergete ahelate hulka ärahoidmaks või vähendamaks amüloidi ladestumist

Perekondlik amüloidoos ja AA-amüloid: kolhitsiin

Sekundaarne amüloidoos ja AA-amüloid: põhihaiguse ravi

Maksasiirdamine: efektiivne vaid ühe perekondliku amüloidoosi (transtüretiiniga seotud) vormi korral