

Strokovni prispevek/Professional article

SEKUNDARNA AMILOIDOZA OB CROHNOVI BOLEZNI TER NEFROTIČNI SINDROM: PRIKAZ PRIMERA

SECONDARY AMYLOIDOSIS WITH CROHN' S DISEASE AND NEPHROTIC SYNDROME: CASE REPORT

Robert Ekart¹, Sebastjan Bevc¹, Davorin Dajčman³, Radovan Hojs²

¹ Oddelek za dializo, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

² Oddelek za nefrologijo, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

³ Oddelek za gastroenterologijo, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2003-08-04, sprejeto 2003-11-21; ZDRAV VESTN 2004; 73: 177-9

Ključne besede: sekundarna amiloidoza; Crohnova bolezen; proteinurija; nefrotični sindrom; zdravljenje

Izvleček – Izhodišča. Amiloidoza so raznovrstne skupine bolezni, za katere je značilno zunajcelično odlaganje fibrilarne beljakovine, imenovane amiloid. Poznamo več vrst amiloidoz. Sekundarna amiloidoza je povezana z dosedanjimi vnetnimi procesi, med katere sodi tudi Crohnova bolezen. Za bolezenski proces sta ledvici pomemben tarčni organ. Proteinurija je največkrat prvi znak nalaganja amiloida v ledvicah, nefrotični sindrom pa je pomemben za napoved izida bolezni. Zdravljenje sekundarne amiloidoze je omejeno na kolhicin in zdravljenje osnovnega vnetnega procesa ter njegovih zapletov.

Bolniki in metode. Avtorji so prikazali 67-letno bolnico, ki je bila zdravljena zaradi neurejene arterijske hipertenzije, mikrocitne anemije, visokih vrednosti dušičnih retentov in proteinurije. Ugotavljali so prisotnost nefrotičnega sindroma. Patohistološki in imunofluorescenčni izsledki ledvične biopsije je ustrezal diagnozi sekundarne amiloidoze. Koloskopija je pokazala znake Crohnove bolezni rektosigme. Bolnica je prejela večkratno antihipertenzivno zdravljenje, mesalazin in hidrokortizonske klizme.

Zaključki. Predstavili smo primer redke oblike sekundarne amiloidoze, povezane s Crohnovo boleznijo, ki je povzročila nefrotični sindrom in ledvično odpoved.

Uvod

Amiloidoza so raznovrstne skupine bolezni, za katere je značilno zunajcelično odlaganje fibrilarne beljakovine, imenovane amiloid (1). Različne vrste amiloidoze razlikujemo glede na proteinski predhodnik amiloida. Klinično sta najpomembnejši in najpogostejši amiloidoza AL in amiloidoza AA. Amiloidozo AL najdemo največkrat v sklopu primarne amiloidoze, plazmocitoma ali B celičnega limfoma, proteinski predhodnik so lahke verige imunoglobulinov. AA amiloidozo poznamo

Key words: secondary amyloidosis; Crohn's disease; proteinuria; nephrotic syndrome; treatment

Abstract – Background. Amyloidosis is a group of diseases, for which the extracellular deposition of fibrillary protein, called amyloid, is typical. There are many kinds of amyloidoses. Secondary amyloidosis is connected with previously existing inflammatory disorders which also include the Crohn's disease. The kidneys are important target organs. Proteinuria is usually the first sign of deposition of the amyloid in the kidneys. The nephrotic syndrome is important for the prognosis of the disease. The treatment of the secondary amyloidosis is limited to colchicin therapy and treatment of basic inflammatory process and its complications.

Patients and methods. The 67 years old female was accepted in hospital because of uncontrolled high blood pressure, microcyte anemia, high levels of serum creatinine and urea. Nephrotic syndrome was present. Kidney biopsy showed a secondary amyloidosis. Colonoscopy showed the signs of Crohn's disease of rectosigma. The patient was treated with antihypertonic therapy, hydrocortisone enemas and mesalazine.

Conclusions. A rare form of secondary amyloidosis connected with Crohn's disease was presented that had caused the nephrotic syndrome and renal failure.

kot sekundarno ali reaktivno amiloidozo in je posledica osnovne vnetne bolezni. Le-to je potrebno iskati med kroničnimi vnetnimi boleznimi, okužbami in malignimi boleznimi. Klinična slika amiloidoze je odvisna od prizadetosti organa, v katerem se amiloid nalaga. Pri AA amiloidozi je to pogosto ledvica. Prizadetost se kaže s proteinurijo, lahko nefrotičnim sindromom in ledvično odpovedjo. Sum na amiloidozo lahko postavimo na podlagi klinične slike, potrdimo pa jo z biopsijo prizadetega organa (ledvice, črevesna sluznica, podkožno trebušno maščevje itd.) (1-4).

Prikaz bolnice

67-letna bolnica je bila sprejeta na nevrološki oddelek zaradi zastojnih papil, ki jih je ugotavljal okulist, h kateremu je bila napotena zaradi opažanja črnih kolobarjev pred očmi, meglenega vida ter pogostejših glavobolov. Na nevrološkem oddelku so ugotovili prisotnost centralne levostranske pareze obraznega živca, ostali nevrološki status je bil brez posebnosti. Ugotavljali so visoke vrednosti krvnega tlaka (190/100 mm Hg), v laboratorijskih izvidih pa so od normale odstopali: mikrocitna anemija (hemoglobin 94 g/l, MCV 72,6 fl), povišane vrednosti dušičnih retentov (kreatinin 222 μmol/l, sečnina 18,8 mmol/l), lipidov (holesterol 7,09 mmol/l, trigliceridi 2,81 mmol/l) ter proteinurija (semikvantitativno 3+).

Zaradi ureditve krvnega tlaka in opredelitve ledvične bolezni je bila bolnica premeščena na Oddelek za nefrologijo. Ob premestitvi smo opazovali izrazito bledico kože in vidnih sluznic, dobro vtisljive pretibialne edeme obeh spodnjih okončin in visok krvni tlak (do 210/100 mm Hg). Bolnica je navajala pogostejše neboleče, nepekoče mikcije brez vidnih sprememb urina. Večkrat je odvajala tekoče blato. Krvi na blatu ali črnega blata ni opažala. V laboratorijskih izvidih je bila prisotna mikrocitna anemija (hemoglobin 94 g/l, MCV 71,4 fl), dušični retenti so kazali trend rasti (kreatinin se je gibal od 285 do 492 μmol/l, sečnina od 24,3 do 35,6 mmol/l). V urinu je bila prisotna proteinurija (semikvantitativno 2+), kvantitativno je znašala od 0,70 do 5,55 g/dan. V elektroforezi serumskih beljakovin je bila prisotna zmanjšana koncentracija albuminov, koncentraciji alfa 2 in beta globulinov sta bili zvečani, kar je značilen izvid za nefrotični sindrom. Elektroforeza urinskih beljakovin je ustrezala mešani proteinuriji. Vrednosti sestavin komplementa in krioglobulinov so bile v mejah normale. Protitelesa proti jedrnim antigenom (ANA), citoplazmi nevtrofilnih granulocitov (ANCA), glomerulni bazalni membrani (GBM) ter dvojno vijačna DNK so bila negativna. Označevalci hepatitisa A, B, C so bili negativni. Test obremenitve z železom je pokazal slabo absorpcijo železa. Pregledi blata na kri (hematesti) so bili vsi razen enega negativni. Ultrazvočna preiskava ledvic in ledvičnega žilja je pokazala normalno veliki ledvici (11,5 × 4,5 cm), indeks parenhim/centralni ehogeni kompleks je bil primeren, parenhim je bil nakazano hiperehogenejši, znakov za renovaskularno hipertenzijo ni bilo. Ultrazvočna preiskava srca je pokazala zmerno povečana oba atrija, znake koncentrične hipertrofije levega prekata ter diastolno disfunkcijo.

Zaradi napredujoče ledvične odpovedi in nejasnega vzroka nefrotičnega sindroma smo po ureditvi krvnega tlaka pri bolnici opravili ledvično punkcijo, katere izsledek patohistološke preiskave je ustrezal diagnozi reaktivne amiloidoze.

V sklopu iskanja vzroka reaktivne amiloidoze smo pri bolnici izključili TBC, revmatoidni artritis, poliartritis, bolezen ščitnice, opravili smo punkcijo kostnega mozga, a izvid je bil v mejah normale. Opravili smo koloskopijo, ki je pokazala na več mestih prisotne vnetno erozivne spremembe predela rektosigme, divertikulozo debelega črevesa, notranje hemoroide in polip sigme. Endoskopski izvid je govoril v prid Crohnove bolezni rektosigme. Histologija črevesnih sprememb ni bila značilna.

Bolnico smo začeli zdraviti s hidrokortizonskimi klizmami 200 mg dnevno v dveh odmerkih v kombinaciji z mesalazinom (1,5 g dnevno v treh enakih odmerkih). Krvni tlak je bil zadovoljivo urejen šele ob večirnem antihipertenzivnem zdravljenju; prejemale je doksazosin v odmerku 10+4 mg, enalapril 20+20 mg, metoprolol 100+50 mg, furosemid 40+40 mg, lacidipil 4 mg zvečer. Zaradi hipokalcemije, hiperfosfatemije in metabolne acidoze v sklopu kronične ledvične odpovedi je bolnica prejemale še kalcijev karbonat in natrijev hidrogen bikarbonat peroralno.

Ob kontroli pred odpustom je bila proteinurija kvantitativno 0,7 g/dan, vrednosti dušičnih retentov so bile stabilizirane (vrednost kreatinina je bila 389 μmol/l, sečnine 27,6 mmol/l).

Razpravljanje

Sekundarna amiloidoza, s sinonimom reaktivna amiloidoza, lahko nastane kot posledica kronične okužbe, vnetja ali maligne bolezni. V nerazvitih deželah in deželah v razvoju srečamo številne primere tuberkuloze, osteomielitisa in gobavosti, ki privedejo do nastanka sekundarne amiloidoze. V razvitih deželah pa se kot izvirne bolezni večkrat pojavljajo revmatoidni artritis, vnetne bolezni črevesja, neoplazme in kronična vnetja kože zaradi intravenskega vbrizgavanja droge.

Sekundarna amiloidoza in Crohnova bolezen

V prikazanem primeru je kot izvirno bolezen reaktivne amiloidoze endoskopist ugotovil Crohnovo bolezen, kar ni pogost vzrok za amiloidozo. Histološki izvid sicer Crohnove bolezni ni potrdil, vendar je histologija v primeru Crohnove bolezni pogosto nereprezentativna (5, 6). Prevalenco sekundarne amiloidoze pri bolnikih s Crohnovo boleznijo je leta 1979 Müller ocenil na 10% (7, 8), Meyers s sod. pa je leta 1985 ugotavljal le 1-odstotno prevalenco (9). Ta odstotek je po opravljenih obdukcijah občutno porasel, saj so ugotavljali prisotnost ledvične amiloidoze pri 29,4% obduciranih bolnikov s Crohnovo boleznijo (9). Nizko prevalenco sekundarne amiloidoze je leta 1992 ugotavljal tudi Greenstein s sod., ki je med 1708 bolniki s Crohnovo boleznijo ugotavljal sekundarno amiloidozo le pri 22 bolnikih (1,29%) (10, 11). Povprečna starost bolnikov v tej raziskavi je bila ob odkritju Crohnove bolezni 25 let, ob potrditvi amiloidoze pa 40 let. Čas od nastopa primarne bolezni do razvoja amiloidoze je bil v povprečju 15 let. Ob odkritju Crohnove bolezni so bili bolniki stari med 5 in 67 let, ob potrditvi amiloidoze med 20 in 71 let, čas med nastopom Crohnove bolezni in amiloidozo pa je bil od 1 do 43 let (10, 11). Analiza podatkov pokaže, da pravila glede starosti ob nastopu Crohnove bolezni, starosti ob potrditvi sekundarne amiloidoze in časa med nastopom ene in druge ni. V raziskavi so ugotavljali najbolj pogosto prizadetost ledvic (81%), zato ni presenetljivo, da je za posledicami ledvične odpovedi umrlo več kot 36% bolnikov, vključenih v raziskavo (10, 11).

Na Crohnovo bolezen pomislimo na podlagi anamnestičnih podatkov in klinične slike, kamor sodijo pogoste epizode drisk, krčevitih bolečin v trebuhu, dolgotrajno vročinsko stanje, melena in hujšanje. Bolezen se pojavlja predvsem med drugim in četrtem desetletjem, nekoliko pogostejša je pri ženskah, zanjo so kljub zdravljenju značilni pogosti ponovni izbruhi bolezni (2). Ob nastopu Crohnove bolezni pride do aktiviranja številnih vnetnih celic, ki sproščajo citokine (interlevkin-1, interlevkin-6) (12). Sproščeni citokini vnetnih celic spodbudijo sintezo SAA (serumski amiloid A) v jetrih (12, 13). Jensen s sod. je ugotovil, da se koncentracija SAA v akutni fazi vnetja lahko poveča tudi do 1000-krat (13). V poznem stadiju akutne faze vnetja se koncentracija SAA zmanjša zaradi delovanja antagonistov citokinov vnetnic. Za začetek odlaganja depozitov amiloida je pomembna kronično zvišana koncentracija SAA, saj SAA po vezavi z glikoaminoglikani in serumskim amiloidom P tvori depozite, ki se lahko odlagajo v različnih organih (13).

Pri Crohnovi bolezni se sekundarna amiloidoza najpogosteje pojavlja v ledvicah (35%), nadledvičnicah (25%), vranici (15%), obtočilih (15%) in jetrih (10%) (7, 8). Glede na tarčni organ, v katerem se amiloid odlaga, lahko ugotavljamo različne klinične znake in simptome (Razpr. 1).

Odločilna za diagnozo sekundarne amiloidoze je imunohistološka analiza biopsijskega vzorca, ki lahko loči primarno od sekundarne amiloidoze. Na podlagi imunohistološke analize biopsijskih vzorcev črevesa je Skulstad s sod. opredelil vrsto amiloidoze v prebavni cevi (14). S pomočjo imunohistološke analize biopsijskih vzorcev lahko ugotovimo vrsto amiloidoze tudi pri ledvični bolezni (15). Rysava s sod. je v raziskavi biopsijskih vzorcev ledvic ugotavljal ledvično amiloidozo pri 3,6% pregledanih biopsijskih vzorcev. Vsi bolniki, zajeti v raziskavo, so imeli različno stopnjo proteinurije (15). Povzamemo lahko, da je ob prisotnosti nerazjasnjene proteinurije ali proteinurije v nefrotičnem območju potrebno diferencialno diagnostično razmišljanje tudi v smeri amiloidoze. O pomenu proteinurije za diagnozo sekundarne amiloidoze govori raziskava Lowdella s sod., ki so ugotovili, da iskanje sekundarne amiloidoze ledvic ni upravičeno pri bolnikih s kronično vnetno boleznijo črevesa brez znakov ledvične prizadetosti, ki se lahko kaže tudi s proteinurijo (16).

Razpr. 1. Odlaganje amiloida v različnih organih in pripadajoči klinični znaki.

Table 1. Amyloid deposition in different organs and corresponding clinical manifestations.

Organ Involvement	Klinični znaki Clinical manifestations
Srce Heart	motnje ritma, restriktivna kardiomiopatija rhythm disorders, restrictive cardiomyopathy
Ledvice Kidneys	proteinurija, nefrotični sindrom, kronična ledvična odpoved, tromboza ledvičnih ven, tubulna okvara proteinuria, nephrotic syndrome, chronic kidney failure, kidney vein thrombosis, kidney tubule failure
Prebavna cev Gastrointestinal tract	makroglosija, driska, malabsorpcija, krvavitev macroglossia, diarrhea, malabsorption, bleeding
Jetra Liver	hepatomegalija hepatomegaly
Sklepi Joints	artropatija, sindrom karpalnega kanala arthropathy, carpal tunnel syndrome
Koža Skin	makule, papule, kožne krvavitve macules, waxy papules, skin bleedings
Mišice Muscles	pseudomiopatije pseudo-myopathies
Dihala Respiratory tract	lahko daje znake neoplazem possible signs of neoplasms
Vranica Spleen	splenomegalija splenomegaly
Živčevje Nervous system	periferne nevropatije, posturalna hipotenzija, motnje delovanja sfinktrov peripheral neuropathy, postural hypotension, sphincter disorders

Čas preživetja je pri bolnikih s primarno amiloidozo znatno krajši kot pri bolnikih s sekundarno amiloidozo (9 proti 50 mesecev) (17). S preprečevanjem napredovanja osnovne bolezni lahko pričakujemo izboljšanje klinične slike, saj so ponovno odvzeti biopsijski vzorci pokazali pomembno zmanjšanje amiloidnega depozita (18).

Zdravljenje

Opisani so primeri remisije sekundarne amiloidoze ob uspešnem zdravljenju okužbe ali vnetja, vendar so ti primeri slabo podprti s kontrolnimi biopsijami prizadetih organov (4). Zdravljenje s kolhicinom se je v raziskavi 59 bolnikov s sekundarno amiloidozo in ledvično prizadetostjo izkazalo za uspešno (19). Kolhicin naj bi deloval na pozni stadij tvorbe amiloida, vendar natančen mehanizem njegovega delovanja še ni znan (7). Po enoletnem zdravljenju s kolhicinom so opažali normaliziranje SAA (7). Pri poskusih na miših so dokazali, da kolhicin zavira tvorbo faktorja spodbujanja amiloida (amyloid-enhancing factor - AEF) in s tem zavira nalaganje amiloida AA (4).

Znana je upočasnitev napredovanja sekundarne amiloidoze po kirurški odstranitvi s Crohnovo boleznijo prizadetega dela črevesa (8). Vendar pa zaradi številnih recidivov Crohnove bolezni in potrebe po ponovnih operacijah kirurška rešitev ni zadovoljiva dolgoročno zaščita pred razvojem in napredovanjem sekundarne amiloidoze (8). Mir-Madjlessi s sod. je pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in amiloidozo (zajetih je bilo 15 bolnikov) ugotavljal visoko pooperativno smrtnost (53%) v času dveh mesecev po posegu (20).

Dokler ne bodo odkrili zdravila, ki bi selektivno zavrli produkcijo SAA v hepatocitih, bodo protivnetna zdravila in antibiotiki edino sredstvo za zmanjšanje koncentracije serumske-

ga SAA ter posledično za zmanjšanje nevarnosti nastanka sekundarne amiloidoze (21). V primeru prizadetosti ledvice zaradi sekundarne amiloidoze v sklopu Crohnove bolezni bi bila lahko transplantacija ledvice učinkovito zdravljenje bolezni. Ni znanih podatkov, da bi na transplantirani ledvici prišlo do ponovnega odlaganja amiloida ne glede na fazo Crohnove bolezni (zagon ali mirovanje) (22).

Zaključki

Namen prispevka je predstavitev bolnice z nefrotičnim sindromom, ki je posledica sekundarne amiloidoze v sklopu Crohnove bolezni. Ne glede na redkost pojavljanja sekundarne amiloidoze je potrebno nanjo diferencialno diagnostično misliti ob proteinuriji, saj veljajo ledvice za prvi tarčni organ.

Literatura

- Ballinger A, Patchett S. Diabetes mellitus and other disorders of metabolism. In: Ballinger A, Patchett S eds. Clinical medicine. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2000: 546-7.
- Kisilevsky R. Amyloidosis. In: Rubin E, Farber JL eds. Pathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1994: 1163-74.
- Kaplan-Pavlovčič S. Amiloidoza. In: Kocijančič A, Mravlje F eds. Interna medicina. 1. izdaja. Ljubljana: EWO, 1993: 873-7.
- Sipe JD, Cohen AS. Amyloidosis. In: Harrison's principles of internal medicine on CD-ROM. 14th ed. Amyloidosis. 309. London: McGraw Hill, 1998.
- Tacla M. Colonoscopy in Crohn's disease of the colon. Arq Gastroenterol 1990; 27: 132-6.
- Potzi R, Walgram M, Lochs H, Holzner H, Gangl A. Diagnostic significance of endoscopic biopsy in Crohn's disease. Endoscopy 1989; 21: 60-2.
- Müller KM, Schwering H, Sanatger R, Lingemann B. Die sekundäre Amyloidose beim Morbus Crohn. Proctologie 1979; 2: 46-9.
- Kleinhans G, Leusmann D, Pohl J, Pott G. Urologische komplikationen beim Morbus Crohn. Z Gastroenterologie 1985; 23: 355-61.
- Meyers S, Janowitz HD. Complications of Crohn's disease. In: A case of Amyloid Goiter Secondary to Crohn's disease. J Endocrinol 1999; 46: 179-82.
- Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. Medicine (Baltimore) 1992; 71: 261-70.
- Habu S, Watanobe H, Kimura K, Suda T. A case of amyloid goiter secondary to Crohn's disease. J Endocrinol 1999; 46: 179-82.
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. The gastrointestinal tract. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL eds. Basic Pathology. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1992: 499-501.
- Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. Biochem J 1998; 334: 489-503.
- Skulstad H, Jacobsen MB, Moun B, Odegaard A. Gastrointestinal amyloidosis. Differential diagnosis or a complication of inflammatory bowel disease? Tidsskr Nor Laegeforen 1997; 117: 3489-91.
- Rysava R, Metra M, Tesar V et al. Laboratory findings and serum levels of amyloid A and soluble interleukin-2 receptors in patient with renal amyloidosis. Cas Lek Cesk 1998; 137: 107-9.
- Lowdell CP, Shousha S, Parkins RA. The incidence of amyloidosis complicating inflammatory bowel disease. A prospective survey of 177 patients. Dis Colon Rectum 1986; 29: 351-4.
- Dikman SH, Churg J, Kahn T. Morphologic and clinical correlates in renal amyloidosis. Hum Pathol 1981; 12: 160-9.
- Nomura S, Matsutani T, Shindo T, Kimura K, Osawa G, Kozuka K. Amyloidosis (AA type) with gastrointestinal involvement: resolution of gastric amyloid deposition in parallel with disappearance of the serum component of amyloid A protein. Jpn J Med 1990; 29: 180-4.
- Paydas S. Raport on 59 patients with renal amyloidosis. Int Urol Nephrol 1999; 31: 619-31.
- Mir-Madjlessi SH, Brown CH, Hawk WA. Amyloidosis associated with Crohn's disease. In: Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. Medicine (Baltimore) 1992; 71: 261-70.
- Marhaug G, Downton SB. Serum amyloid A: an acute phase apolipoprotein and precursor of AA amyloid. Baillieres Clin Rheumatol 1994; 8: 553-73.
- Lovat LB, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. Long-term survival in systemic amyloid A amyloidosis complicating Crohn's disease. Gastroenterol 1997; 112: 136-65.