

Gyomorvérzés kapcsán igazolt primer májamyloidosis

Stogicza Ágnes, Gráber Hedvig, Skaliczki József, Nádor Katalin, Magyar Tamás

BEVEZETÉS – Az amyloidosisnak a korai stádiumban nincsenek típusos klinikai jelei; felhívhatja rá a figyelmet a fogyás, a máj megnagyobbodása, az emelkedett alkalikusfoszfátáz-érték, még a többi májfunkciós érték változatlansága mellett is.

ESETISMERTETÉS – Súlyos gastrointestinalis vérzést követően került a 66 éves nőbeteg a kórházi osztályra. A gasztroszkópia során ulcus igazolódott. A felvételt megelőző időszakban 20 kg-ot fogyott; fizikális vizsgálata során hepatomegaliát észleltek. Laboratóriumi vizsgálatai közül kiemelendő az emelkedett alkalikusfoszfátáz-érték. Mindezek alapján tumoros betegséget valószínűsítettek; körülírt térfoglaló folyamat jelenlétét a képalkotó vizsgálatok nem erősítették meg. A májbiopszia hisztológiai vizsgálata alapján amyloidosis igazolódott. A beteg – rapid progressziót követően – gastrointestinalis vérzés következtében exitált.

KÖVETKEZTETÉSEK – Jelenleg az amyloidosis gyógyítására még nem áll rendelkezésre általánosan elfogadott, jól bevált terápiás protokoll. Előrelépést jelent, hogy a legújabb irodalomban már beszámoltak májtranszplantáció, illetve őssejt-transzplantáció utáni gyógyulásról.

A CASE OF PRIMARY HEPATIC AMYLOIDOSIS PRESENTING WITH GASTRIC BLEEDING

INTRODUCTION – Amyloidosis – at an early stage – has no typical clinical findings, but severe weight loss, hepatomegaly and elevated serum alkaline phosphatase level can be clues to the diagnosis.

CASE REPORT – We report a 66-year-old woman presenting at our unit with massive gastrointestinal bleeding. Gastroscopy was performed and a haemorrhagic ulcer was found. Before admission she had lost 20 kg-s in 6 months. The patient had hepatomegaly and markedly elevated serum alkaline phosphatase level. These findings suggested the presence of malignancy, but ultrasound, CT and MR examinations did not support this hypothesis. After liver biopsy the diagnosis of amyloidosis was proven. She had rapid downhill clinical course of gastric bleeding from an ulcer resulting in death.

CONCLUSIONS – So far, no specific treatment exists for amyloidosis, but there have been promising results reported about liver transplantation and autologous stem-cell transplantation.

amyloidosis, gastrointestinalis vérzés, emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint, hepatomegalia

amyloidosis, gastrointestinal bleeding, elevated serum alkaline phosphatase level, hepatomegaly

dr. Stogicza Ágnes (levelező szerző/correspondent), dr. Gráber Hedvig, dr. Magyar Tamás: Fővárosi Önkormányzat Péterfy Sándor Utcai Kórház, „A” Belgyógyászati és Onkológiai Osztály/Department of Oncology and Internal Medicine, Péterfy Hospital, 1076 Budapest, Péterfy S. u. 8–20.

dr. Skaliczki József, dr. Nádor Katalin: Fővárosi Önkormányzat, Péterfy Sándor Utcai Kórház, Patológiai Osztály/Department of Pathology, Péterfy Hospital

Érkezett: 2004. április 8. Elfogadva: 2004. május 25.

A rovat gondozásáért a szerkesztőség köszönetet mond dr. Simon Károlynak.

A primer szisztémás amyloidosis ritka megbetegedés; lényege, hogy a sejtközi térben amyloid – jellegzetesen festődő, oldhatatlan fibrosus fehérje – rakódik le. A fehérje az esetek nagy részében monoklonális plazmasejt-populáció által termelt immunglobulin-könnyűláncokból áll. Klinikailag két fő típus különíthető el. Az elsődleges formánál nincsen háttérbetegség; az amyloid felhalmozódása több szervet érinthet (vese, máj, szív, perifériás idegek, gyomor-bél rendszer), a folyamat előrehaladásával az adott szervek súlyos működési elégtelensége alakul ki (1). A diagnózis felállítása rendszerint csak a betegség késői, erősen előrehaladott állapotában sikerül (2, 3). A másodlagos vagy szerzett forma krónikus betegségekben észlelhető; gyakran társul fertőzésekhez, krónikus gyulladásokhoz, tumoros megbetegedésekhez. Az amyloidosis az öregedés kísérőjelensége is lehet (4), de familiáris és egyéb forma is ismeretes (5, 6).

Amyloidosisban gyakran fordul elő gastrointestinális vérzés, ez azonban nem ulceros, hanem diffúz vérzés formájában jelentkezik. Mindössze néhány esetben említ az irodalom amyloidosishoz társuló, gyomorfekélyből eredő súlyos vérzést (7–11). Esetünkben szintén szokatlan módon gyomorfekélyből eredő vérzés kapcsán indult el a beteg kivizsgálása.

Esetismertetés

A 66 éves nőbeteg melaena és haematemesis miatt vettük fel osztályunkra. A gasztroszkópia során alvadásokkal fedett vérzésforrás látszott; malignitás gyanúja is felvetődött. A beteg korábbi anamnézisében hypertonia, egy alkalommal tranziens ischaemiás attack – emiatt folyamatos ticlopidinkezelés – szerepelt. Fizikális vizsgálattal epigastriális nyomásérzékenységet, 6 cm-es májnagyobbodást észleltünk. A beteg a megelőző fél évben 20 kg-ot fogyott. Laboratóriumi vizsgálatai között feltűnő volt a magas LDH-, GGT-, ALP-érték, a leukocytosis; a mellkas-röntgenfelvételen, a hasi ultrahangvizsgálatnál és a komputertomográfias felvételeken a hepatomegálián kívül kóros elváltozás nem ábrázolódott. Az ismételt gasztroszkópia gyógyuló ulcust igazolt. A szövettani vizsgálat során krónikus gastritis és enyhe fokú dysplasia látszott, azonban ulcust nem észleltek. Mindezek alapján a májjáttétet adó gyomortumor diagnózisát elvetettük. *Helicobacter pylori*-pozitivitás miatt a beteg eradikációs kezelésben részesült.

Mindössze egy hónappal később a beteg étvágytalanság, további 5 kg-os fogyás, gyengeség, szédülés, icterus és pruritus miatt ismételten jelentkezett osztályunkon. Vérnyomása 90/60 Hgmm; a máj ekkor már 1,5 tenyérnyivel haladta meg a bordáivet. Splenomegáliát, ascitist nem észleltünk. A laboratóriumi vizsgálatok a GGT és az ALP további emelkedését, kórosan magas szérumbilirubin- és AST-értéket, leukocytosist mutattak (1. táblázat). A klinikai tünetek alapján újra felmerült a májmetasztázis lehetősége, a hasi ultrahangvizsgálatnál azonban továbbra sem igazolódott

körülírt térfoglaló folyamat. Az epeúti elzáródás kizárására endoszkópos retrográd kolecisztopankreatográfia (ERCP) történt, ennek során normális epeútrendszer, mellékletként vérző gyomorfekélyt találtak. A hasi CT-n a crista ilei vonalát meghaladó májnagyobbodás látszott, helyenként hiper-, illetve hipodenz régiókkal (1. ábra). A következő differenciáldiagnosztikai feltételezésünk, a parenchymás májbetegség igazolására májbiopsziát végeztünk. Szövettani vizsgálattal a normális májszövet csökkenése, a májsejtgerendák kifejezett atrophiaja mellett eozinofilen festődő, sejmentes anyag tetemes felhalmozódását láttuk, ez kongófestéssel amyloidnak bizonyult (2. ábra). Az epecanaliculusokban cholestasist észleltünk (3. ábra). A beteg szupportív terápiában részesült (gyomorvédelem), ennek ellenére röviddel a biopszia után – a panaszok kezdetét követően három hónappal – masszív gyomorvérzés következtében exitált.

A kórbonctani vizsgálatnál a májat és a lépét masszívan, az egyéb parenchymás szerveket változó mértékben érintő, az erek falában mindenütt fellelhető, immunhisztokémiailag igazolt primer amyloidosis igazolódott. A máj tömege elérte a 3500 g-ot, és a biopsziás mintában látottakkal megegyezően az összenyomott májsejtgerendák mentén nagy tömegű amyloid lerakó-

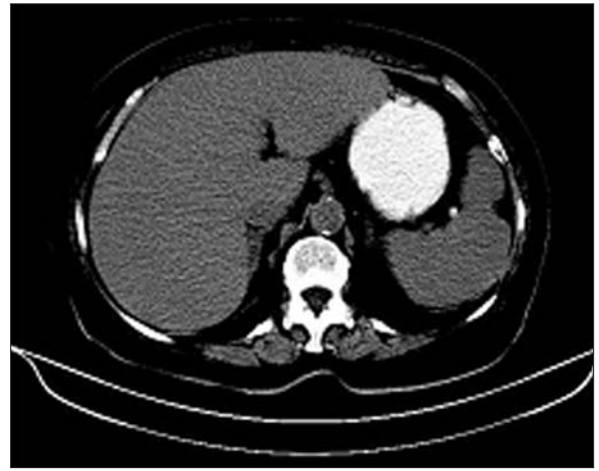
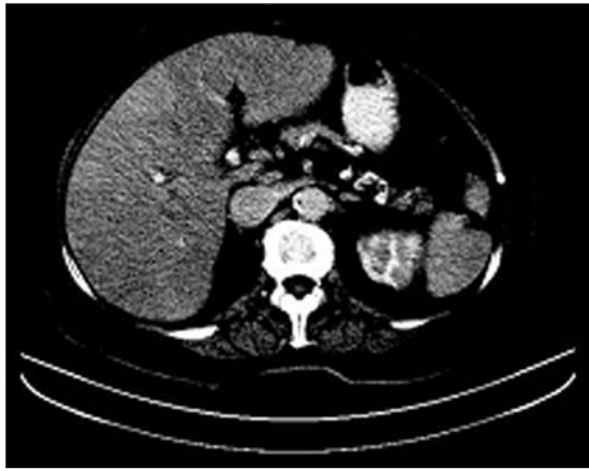
1. TÁBLÁZAT

A laboratóriumi vizsgálatok során a szérumban mért paraméterek eredményeinek időbeli alakulása

Paraméter	2002. november	2003. március	2003. május eleje	2003. május vége
Fehérvérsejt (G/l)	11,2	15,9	10,6	20,2
Hemoglobin (g/l)	147	88	106	124
Hematokrit	0,41	0,26	0,36	0,37
Thrombocyta (G/l)	234	202	248	311
Nátrium (mmol/l)	139	139	140	
Kálium (mmol/l)	4,5	4,8	4,5	
Vércukor (mmol/l)	7,8	6,8	4,5	
AST (U/l)	18	40	106	107
ALT (U/l)	14	18	17	46
GGT (U/l)	166	958	1817	1500
ALP (U/l)	457	1114	3305	3160
LDH (U/l)		296	372	555
Sebi (μmol/l)	14	22	129	130
Direkt bilirubin (μmol/l)		13	84	130
Indirekt bilirubin (μmol/l)		9	45	0
Húgysav (μmol/l)	452		358	
Koleszterin (mmol/l)	7,4		7,6	
Triglicerid (mmol/l)	3,2		2,9	
Karbamid (mmol/l)	6,3	15,6	4,6	
Kreatinin (μmol/l)	99	79	93	
Westergreen (mm/h)	20	24	32	
Fibrinogén (g/l)			2,3	
Prothrombin (%)	90		71	68

1. ÁBRA

Kontrasztanyagos CT-vizsgálat. A felvételeken hiper- és hipodenz területek látszanak, a natív felvételeken a denzitás normális



dása látszott. A gyomorban – nem szokványos helyen –, a funduson gyermektenyérszerű ulcus igazolódott, a gyomor perforációjával.

Megbeszélés

Peters és munkatársai 1994-ben öt esetet közöltek, 20 közleményt foglaltak össze: hepatomegalia 92%-ban, ascites 56%-ban fordult elő, magas szérumbilirubinszintet csak az utolsó hónapokban észleltek; a sárgaság felléptétől a túlélés mindössze három hónap volt (12).

A Mayo Klinikán 1975–1997 között 98 primer amyloidosisban szenvedő betegnél (68 férfi, 30 nő) találtak májérintettséget. A vizsgáltak átlagéletkora 58,5 év volt. Vezető tünetként fogyást (72%), májnagyobbodást (81%), emelkedett alkalikusfoszfátáz-értéket (86%) írtak le. Érdekes, hogy 83%-uknál sem a vérben, sem a vizeletben nem találtak monoklonális fehérjét. Rossz prognózist jelzett a keringési elégtelenség, a szérumbilirubin-emelkedés és az 500 000 feletti thrombocytaszám. Az átlagos túlélési idő 8,5 hónap volt. A májbiopsziát *biztonságos és fontos diagnosztikus* módszerként említik, annál is inkább, mert májbiopszia előtt mindössze 14%-uknál gondoltak amyloidosisra. Néhány betegnél a klinikai tünetek javulását citosztatikus kezeléssel érték el (1).

Iwai és munkatársai 1998-ban két, cholestaticus sárgasággal járó primer amyloidosiszt írt le (13); 1999-ben Sandberg-Gertzen és munkatársai cholestaticus sárgaság mellett fellépő, szisztémás primer amyloidosis okozta léprupturáról számoltak be. Splenectomia után májelégtelenség alakult ki, emiatt májtranszplantációt kellett végezni. A beteg állapota 18 hónappal később is kielégítő volt (14).

2000-ben Nowak és munkatársai 61 éves svéd férfi esetét írták le, akinél 15 kg-os fogyás, hasi diszkomfortérzés után spontán lépruptura következett be. A lép eltávolítását követően a máj megnagyobbodott,

cholestaticus májelégtelenség, sárgaság, ascites fejlődött ki. A további hetekben a vese működése elégtelenné vált, romlott a máj állapota, encephalopathia tünetei jelentek meg. A lépkiirtás után 35 nappal májtranszplantáció történt. A kivett májban szövettanilag amyloidosis látszott. A transzplantációt követően a beteg állapota javult, de egy évvel később a transzplantált májban biopsziával kisfokú amyloidosiszt találtak. Tehát annak ellenére, hogy a májtranszplantáció életmentő lehet, az alapbetegség továbbra is fennmarad (3, 15).

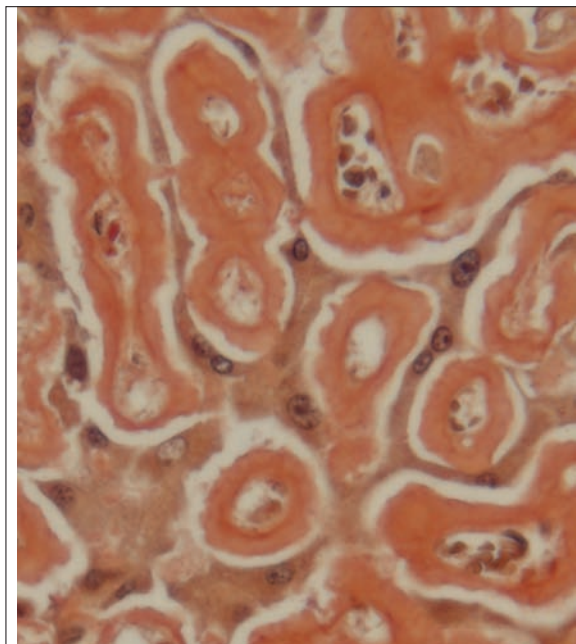
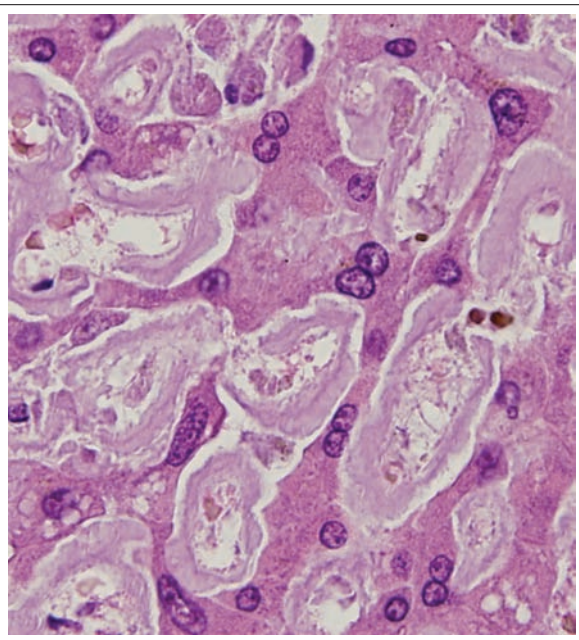
Pozzi és Locatelli 2002-ben összefoglalta a betegség vese- és májlokalizációjának tüneteit: májnagyobbodás, portalis hipertenzió, ascites, cholestaticus sárgaság, májelégtelenség, illetve proteinuria, nefrózisszindróma, veseelégtelenség. A betegség prognózisa rossz (6–14 hó); lefolyását a citosztatikus kezelés – melphalan-prednizolon vagy vincristin-doxorubicin-dexamethason – alig befolyásolta, a 4-iodo-deoxidoxorubicin kezelés kissé hatékonyabb volt. Máj-vese transzplantációt néhány esetben – jó eredménnyel – végeztek. A szerzők a legjobbnak az autológ őssejt transzplantációját tartják, ez a plazmasejt-dyscrasia teljes remissziójához vezethet, amelyet követően alapvetően javulnak az amyloidlerakódások okozta klinikai tünetek (15).

Bár az amyloidosis korai stádiumának nincsenek típusos jelei (15), a hepatomegalia, az emelkedett ALP-érték és a nagyfokú fogyás triász felvetheti a helyes diagnózist (1). E tüneteket szinte valamennyi betegnél korán észlelték (Peters és munkatársai, valamint a Mayo Klinikán), amyloidosisra azonban a májbiopszia elvégzése előtt mindössze néhány esetben gondoltak (1). Az irodalmi adatokkal egyezően magunk is észleltük betegünk e három fő tünetét, de első megközelítésként a gyakrabban előforduló tumoros megbetegedésre gondoltunk.

A szisztémás amyloidosis leggyakrabban a májat érinti, de erre csak a máj megnagyobbodása és az emelkedett ALP-érték hívhatja fel a figyelmet, a klinikai tünetek nem (12). Súlyos icterust okozó intrahepaticus

2. ÁBRA

A máj szövettani képe. Összenyomott májsejtgerendák láthatók, a kiszélesedett Disse-térben nagy mennyiségű amyloid halmozódott fel. Hematoxilin-eozin és kongófestés



cholestasis csak a betegség előrehaladott állapotában fordul elő, ilyenkor a várható élettartam már csak néhány hónap (3). A cholestasis kialakulásának mechanizmusa nem tisztázott, a kis epeutak feltehetően az amyloidlerakódás miatt záródnak el. A nagyobb epeutak elzáródása kolangiográfiával rendszerint nem igazolható (saját esetünkben sem).

A modern képalkotó vizsgálatok kevés segítséget nyújtanak a máj amyloidosisának diagnosztikájában. CT-vizsgálat során *Gastineau* észlelte és írta le egy esetről a máj eltérő denzitását (16); egy másik közlemény szerint *Suzuki* kontrasztos vizsgálattal alacsony denzitást észlelt (17).

Esetünkben a kontrasztos vizsgálat hiper- és hipodenz területeket is mutatott, míg a natív felvételeken normális denzitás látszott.

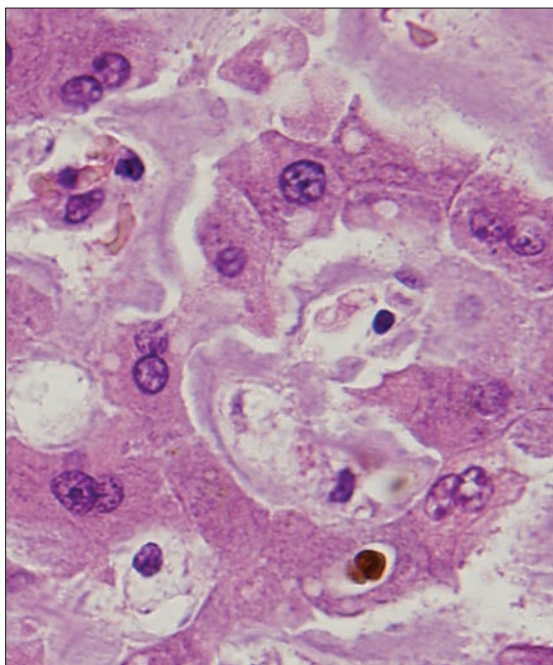
Az amyloidosis diagnózisának felállításában, illetve az amyloidosis által érintett szervek megítélésében gyors és specifikus módszer a szérumban normálisan is megtalálható plazmaprotein – az amyloid P komponense – radioaktív jelzésével végzett szcintigráfia (18, 19).

A megfelelő időben és minél korábban végzett biopszia hisztológiai vizsgálata biztosítja a diagnózist.

Primer amyloidosisban többször írtak le diffúz vérzést a gyomor-bél rendszerben (20, 21), amelynek eredetét endoszkóppal nem lehetett lokalizálni. Esetünkben az első gasztroszkópos vizsgálat alvadékkal fedett vérzeforrást, majd a betegség előrehaladásakor további, kiújult gyomorfekélyből származó vérzést igazolt. Májamyloidosishoz társuló ulcusos vérzést az irodalomban ez ideig csak öt alkalommal említettek (7–11). Lehetséges azonban az is, hogy betegünknel a megelőző fél évben történt ticlopidinszedés járult hozzá a fekély, illet-

3. ÁBRA

A máj szövettani képe. Az epecanaliculusokban epepangás látható. Hematoxilin-eozin festés



ve a vérzés kialakulásához. Nem tudunk állást foglalni abban, hogy az irodalomban említett, valamint az általunk észlelt, fekélyből származó, gastrointestinalis vérzés az amyloidosis speciális megjelenési formája-e, avagy két különböző betegség véletlen egybeesése.

IRODALOM

1. Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson R, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine* 2003;82(5):291-8.
2. Goenka MK, Bhasin DK, Vasisth RK, Dhawan S. Hepatic amyloidosis presenting with severe intrahepatic cholestasis. *J of Clinical Gastroenterology* 1996;23(2):134-6.
3. Pozzi C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in monoclonal light chain disorders. *Seminars in Nephrology* 2002;22(4):319-30.
4. Pogány P, Hermann Zs. Halált okozó, ismétlődő, többgócú agyvérzés. *LAM* 2003;13(8):655-8.
5. The Merck Manual of diagnosis and therapy. Amyloidosis. <http://www.merck.com/mrkshared/mmanual/section2/chapter18/18a.jsp>.
6. Bély M, Apáthy Á. Amyloidosis. *LAM* 1997;7(9):590-9.
7. Usui M, Matsuda S, Suzuki H, Hirata K, Ogura Y, Shiraishi T. Gastric amyloidosis with massive bleeding requiring emergency surgery. *J of Gastroenterology* 2000;35:924-8.
8. Lau CF, Fok KO, Hui PK, Tam CM, Tung YM, Wong MC, et al. Intestinal obstruction and gastrointestinal bleeding due to systemic amyloidosis in a woman with occult plasma cell dyscrasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(6):681-5.
9. Ayabe T, Maekawa I, Ashida T, Taruishi M, Shibata Y, Namiki M. A case of gastric amyloidosis developing into Bence-Jones type multiple myeloma, treated effectively by cyclo-VAMP chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho. Japanese*. 1993;20(15):2399-403.
10. Meeroff JC. Management of massive gastrointestinal bleeding. *Hosp Pract (Off Ed)* 1986;30;21(5A):93-8, 103-6.
11. Rosch W. Erosive and hemorrhagic gastritis, erosions of the gastric mucosa. *Gastroenterol Fortbildungskurse Prax* 1973;4:53-8.
12. Peters RA, Koukoulis G, Gimson A, Portmann B, Westaby D, Williams R. Primary amyloidosis and severe intrahepatic cholestatic jaundice. *Gut* 1994;35(9):1322-5.
13. Iwai M, Ishii Y, Mori T, Harada Y, Kitagawa Y, Kashiwadani M, et al. Cholestatic jaundice in two patients with primary amyloidosis: ultrastructural findings of the liver. *J of Clinical Gastroenterology* 1999;28(2):162-6.
14. Sandberg-Gertzen H, Ericzon BG, Blomberg B. Primary amyloidosis with spontaneous splenic rupture, cholestasis, and liver failure treated with emergency liver transplantation. *American J of Gastroenterology* 1998;93(11):2254-6.
15. Nowak G, Westermarck P, Wernerson A, herlenius G, Sletten K, Ericzon BG. Liver transplantation as rescue treatment in a patient with primary AL kappa amyloidosis. *Transplant International* 2000;13(2):92-7.
16. Gastineau DA, Gertz MA, Risen CB, Kyle RA. Computed tomography for diagnosis of hepatic rupture in primary systemic amyloidosis. *Am J Hematol* 1991;37:194-6.
17. Suzuki S, Takizawa K, Nakajima Y, Katayama M, Sagawa F. CT findings in hepatic and splenic amyloidosis. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:332-4.
18. Hawkins PN. Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 2002;11(6):649-55.
19. Hachulla E, Grateau G. Diagnostic tools for amyloidosis. *Joint Bone Spine* 2003;69(6):538-45.
20. Repiso A, Valle J, Rodriguez-Merlo R, Munoz-Rosas C, Bolano F, Alvarez J. Gastrointestinal bleeding and small bowel amyloidosis. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas* 2003;95(8):578-80.
21. Levy A, Lender M. Gastrointestinal amyloidosis. *Nouvelle Presse Medicale* 1976;5(31):1969-73.

A rovatvezető megjegyzése

Az amyloidosis kutatásával dr. Romhányi György patológus professzor világhírnévre tett szert. A probléma ma is élő. A jelenlegi OTKA-pályázatok között kutatási témaként az amyloidosist is elbírálták. A téma a LAM hasábjain már két alkalommal – legutóbb 2003 decemberében – szerepelt.

A differenciáldiagnosztikai problémák megoldásá-

ban a patológusnak a bióptátum vizsgálatával kiemelkedő szerep jut.

A helyes diagnózis felállításán túl, a nem túl távoli jövőben remélhetően a terápiában is áttörés várható. A jelenleg közölt esetismertetés erre is kitekintést nyújt.

dr. Simon Károly



CSONTVONAL: (06-40) 332-211

Az Osteoporosisos Betegek Magyarországi Egyesülete (OBME) és a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság (MOOT) a csonttrikulásban szenvedő betegek tájékoztatására információs vonalat szervezett. A (06-40) 332-211-es telefonszámot feltárászva az érdeklődők hiteles tájékoztatást kaphatnak – Endrei Judit tolmácsolásában – a betegség felismeréséről, a megelőzés, kezelés lehetőségeiről, az orvosi segítségkérés leggyorsabb módjairól.

A telefonáló hat menüpontból választhat: tájékozódhat a csonttrikulás okairól, a rizikófaktorokról, a megelőzésről; megtudhatja, mit kell tennie az első törés bekövetkezése esetén, az életvitel milyen módosítása szükséges az állapotromlás megakadályozásához; a körzetszám alapján informálódhat a hozzá legközelebbi eső szakrendelés, szakorvos címéről, telefonszámáról. A telefonszám az ország bármely pontjáról helyi tarifával hívható.

Amennyiben az Ön betegét érdekli, kérjük, adja meg neki ezt a telefonszámot!