

**Seminarski rad:**

**Amiloidoza**

## Sadržaj:

<b>1. Uvod.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Etiologija.....</b>	<b>3</b>
<b>3. Sistemska amiloidoza.....</b>	<b>4</b>
3.1 Amiloidoza imunog porijekla.....	4
3.2 Reaktivna sistemska amiloidoza.....	4
3.3 Amiloidoza povezana sa hemodijalizom.....	5
3.4 Heterofamilijarna amiloidoza.....	5
<b>4. Lokalizovana amiloidoza.....</b>	<b>5</b>
4.1 Endokrini amiloid.....	5
4.2 Amiloid u starenju.....	5
<b>5. Patologija.....</b>	<b>6</b>
<b>6. Klinička slika.....</b>	<b>7</b>
<b>7. Liječenje.....</b>	<b>7</b>
<b>8. Zaključak.....</b>	<b>8</b>
<b>9. Prilog.....</b>	<b>9</b>
<b>9. Reference.....</b>	<b>13</b>

## 1.Uvod

Amiloidoza je grupa bolesti karakterisana nakupljanjem u vanćelijskim prostorima u različitim organima i tkivima u tijelu. Amiloid je zajednički naziv za heterogenu grupu fibrilarnih bjelančevina koje se nakupljaju unutar tkiva i organa, bilo zbog toga što dolazi do njihovog povećanog stvaranja ili zbog poremećaja njihove razgradnje. Elektronskom mikroskopijom svi su oblici amiloida najvećim dijelom (95%) građeni od negranajućih fibrila neodređene dužine, a ostalih 5% čini tzv. P-komponenta koja je građena od glikoproteina. Biohemijski je izdvojeno 15 različitih oblika proteina, a najvažniji su amiloid lakog lanca koji potiče od plazma-ćelija i amiloid-povezani, koji se stvara u jetri. (Prilog 1)

- AL-amiloid. Taj protein grade laki lanci imunoglobulina koji većinom pripadaju  $\lambda$ -obliku. S obzirom na to da taj oblik amiloida stvaraju ćelije kad izlučuju imunoglobuline, jasno je da će taloženje proteina da bude povezano sa proliferacijom limfocita B.
- AA-protein. Taj protein potiče od prekursora koji se nalazi u serumu, a naziva se serumski s amiloidom povezani (engl. serum amyloid associated SAA). Njega stvaraju hepatociti a cirkuliše krvlju. Nivo SAA je povišen pri hroničnim zapaljenskim bolestima.
- Transtiretin. Ta normalna serumaska bjelančevina služi za prenos tiroksina i retinola. Abnormalni oblik transtiretina taloži se pri naslednom poremećaju zvanom familijarna amiloidna polineuropatija, a strukturno normalni oblik vidi se u srcu starijih osoba kao senilna kardijalna amiloidoza.
- A $\beta$ . Taj se protein nalazi u središtu plakova u mozgu i u zidovima moždanih sudova kod Alzheimerove bolesti.
- $\beta$ 2-mikroglobulin. Taj je protein normalni dio molekule razreda I MHC-a, koji se može naći i u serumu, a do njegova taloženja dolazi kod bolesnika na dugotrajnoj hemodijalizi, jer ne prolazi kroz membranu aparata za hemodijalizu. [1]

## 2.Etiologija

Amiloidoza se dijeli na primarnu, ako nastaje bez nekog očiglednog uzorka i sekundarna, koja je posljedica nekog drugog osnovnog procesa u organizmu. S obzirom na proširenost, amiloidoza može biti sistemska (generalizovana) i lokalizovana na samo jedan organ. [2]

### **3. Sistemska amiloidoza**

Sistemska amiloidoza zahvata nekoliko organskih sistema,a može da se podijeli na nekoliko različitih oblika amiloidoze,kao što su :amiloidoza imunog porijekla (primarna amiloidoza),reaktivna sistemska amiloidoza (sekundarna amiloidoza),amiloidoza povezana sa hemodijalizom I Heredofamilijarna amiloidoza.[3]

#### **3.1 Amiloidoza imunog porijekla**

Pri tom obliku amiloidoze dolazi do taloženja AL-amiloidoze.Većina slučajeva sistemske AL-amiloidoze nije povezana sa nekom drugom bolešću(primarna amiloidoza) ,za razliku od preostalih 5-15% slučajeva koji nastaju kod osoba koje boluju od multiplog mijeloma(sekundarna amiloidoza) [2].Kliničke manifestacije primarne amiloidoze su opšti,nespecifični simptomi,kao i simptomi i znaci zahvaćenosti pojedinih organa i tkiva.Od opštih simptoma najčešće su prisutni:zamor(65%),gubitak težine(52%),bol u kostima(6%).Najčešće zahvaćeni organi su bubreg(81%),srce(55%),nervni sistem(36) i digestivni sistem(32%).Više od polovine bolesnika ima depozite amiloida u mišićima,koži i potkožnom tkivu,što pacijentu daje karakterističan izgled bolesnika:makroglosija,periorbitalni edemi,submandibularni depoziti,distrofija noktiju(Prilog 2),Rameno jastuče(Prilog 3) i Masivni potkožni plakovi donjih ekstremiteta (Prilog 4) [3]

#### **3.2 Reaktivna sistemska amiloidoza**

Takav tip sistemske amiloidoze povezan je s taloženjem AA-proteina koji nastaje sekundarno tokom nekog hroničnog zapaljenskog procesa praćenog dugotrajnih propadanjem ćelija. [2]Sekundarna amiloidoza se javlja u sklopu infekcija ,upalnih bolesti,a posljedica je degradiranja serumskog amiloida A(SAA),reaktanta akutne faze.Uzroci su ostemijelitis , lepra i bronhiektazije.Od upalnih procesa to su dječji artritis,Crohnova bolest i familijarna mediteranska groznica.Sekundarna amiloidoza zahvata slezinu,jetru,bubrege,nadbubrežne žlijezde i limfne čvorove.Jetra,slezina i bubrezi su uvećani,čvrsti,tvrdoelastični ,poput gume.Osim povezanosti sa zapaljenskim procesima,reaktivna sistemska amiloidoza povezuje se i sa nekim neoplazmama kao što su karcinom bubrega i Hodgkinov limfom[4]

### **3.3 Amiloidoza povezana s hemodijalizom**

Ovaj tip amiloidoze se razvija kada su proteini u krvi pothranjeni u zglobovima i tetivama. U većini slučajeva manifestuje se sindromom karpalnog kanala, koji nastaje zbog pritiska na nervus medianus. Simptomi su najpre žmarci u području inervacije tog nerva, a poslije dolazi do atrofije mišića šake koji inerviše taj nerv. Kod bolesnika s amiloidozom, ovaj sindrom nastaje zbog odlaganja amiloida duž ligamenata, što šužava prolaz kroz koji prolazi nerv.

### **3.4 Heterofamilijarna amiloidoza**

Opisani su razni oblici koji su naziv dobili prema geografskoj lokaciji na kojoj se pojavljuju. Jedan je od oblika autozomno recesivna familijarna mediteranska groznica, u kojoj se talože AA-protein. Bolest je karakterisana napadima groznice i zapaljenima seroznih površina i sinovijalnih membrana. [2].

## **4. Lokalizovana amiloidoza**

Najčešće se javlja AA-protein, a u nekim slučajevima se nalazi AL-protein. [1]

### **4.1 Endokrini amiloid.**

Može se javiti u nekim endokrinim tumorima, kao što su tumori ostrvaca pankreasa, feohromocitom, medularni karcinomi štitnjače, nedeferentovani karcinom želuca te u Langerhansovim ostrvcima gušterače u šećernoj bolesti tip II.

### **4.2 Amiloid u starenju**

Javlja se u 8. i 9. deceniji životnog doba. On se može taložiti sistemski, po cijelom tijelu, ali je najviše zahvaćeno srce i takva promjena se naziva senilna srčana amiloidoza. [5]

## 5. Patologija

Makroskopski, ako je zahvaćanje dovoljno opsežno, zahvaćeni organ su povećani, čvrsti, konzistencije i izgleda poput voska. Promjenama mogu biti zahvaćeni bubrezi, srce, jetra, nervni i respiratorni sistem, te brojni drugi organi kao što su limfni čvorovi, nadbubrežne žlijezde i štitasta žlijezda. Mikroskopski, amiloid se taloži između ćelija i u bazalne membrane, a u svjetlosnom mikroskopu vidi se eozinofilna hijalina amorfn materija. Za dokazivanje amiloida koriste se Kongo-crvenilo, (Prilog 5) koje pod običnim svjetlom daje narandžastocrvenu obojenost, a polarizacijom daje zelenudvolomnost.

- **Bubreg**

Do taloženja amiloida dolazi u glomerulima, peritubularno i intersticijumu, ako u zidovima arterija i arteriola. U glomerulu se amiloid taloži mezangijumu sa zadebljanjem bazalne membrane. Kako taloženje napreduje, tako se sužava lumen kapilara.

- **Jetra**

Amiloid se taloži u Disseovim prostorima i zatim se postupno širi u parenhim, deformiše gredice jetre i prouzrokuje atrofiju hepatocita s postupnim gubitkom ćelija na račun istaloženog amiloida.

- **Srce**

Odlaganje amiloida započinje u intersticijumu, subendokardijalno, naročito u pretkomorama. Širenjem nakupina dolazi do atrofije mišićnih ćelija.

- **Digestivni sistem**

Može biti zahvaćen cijelom dužinom, uz stvaranje amiloidnih naslaga koje liče nalik na tumore. U jeziku nastaje čvorasto nakupljanje koje prouzrokuje povećanje jezika (makroglosiju).

- **Slezina**

Amiloid se nakuplja u bijeloj pulpi, u limfatičnim folikulima, stvarajući zrnast izgled pri makroskopskom pregledu, ili u sinusima, s kasnijim širenjem u bijelu pulpu. [1]

## **4.Klinička slika**

Da bi postavili kliničku dijagnozu amiloidoze,važno je posumnjati na tu bolest kod bolesnika koji imaju multipli mijelom,hronično zapaljenje ili imaju predispoziciju za nastanak amiloida.Dijagnoza se postavlja biopsijom zahvaćenog organa,a kod sistemske amiloidoze može se postaviti biopsijom zubnog mesa.Amiloidoza može imati vrlo različit klinički tok,od sasvim neočekivanog nalaza bez kliničkih manifestacije smrtnog ishoda.Znaci i simptomi mogu biti sasvim nespecifični,kao što su slabost ,gubitak tjelesne mase,do specifičnih znakova vezanih s bubrežnim,srčanim i digestivnim poremećajima,uz hepatomegaliju te splenomegaliju sa povišenim serumskim proteinima.Amiloidoza bubrega može dovesti do nefrotskog sindroma ,a kod uznapredovanih slučajeva i do bubrežne insuficijencije s uremijom.Zahvaćenje srca može izazvati aritmije,restriktivnu kardiomiopatiju pa i zatajenje srca.Sistemska amiloidoza je neizlječiva bolest koja ima lošu prognozu.[6]

## **5.Liječenje**

Terapija je simptomatska,suzbijanje osnovne bolesti može zaustaviti napredovanje amiloidoze.Kod bubrežnog oblika dugoročno preživljavanje osigurava transplantacija i životni vijek se može produžiti do 10 godina.Presađivanje srca je bilo uspješno u pažljivo odabраних AL bolesnika s teškom kardiomiopatijom.Za AL-amiloidozu se ide na hemoterapiju.Uobičajeni protokol je melfalan 0.075 mg/kg -2x/dan i prednizon 0.2 mg/kg po 4x/dan. [7]

## **6.Zaključak**

### **Hronična intravenska zloupotreba heroína i amiloidoze jetre**

Sekundarna amiloidoza je posljedica mnogih zapaljenskih stanja,između ostalih i kožnih supuracija nastalih injekcijama heroína.Da bi se to objasnilo,studije su koristili analizu 50 autopsija I to 40 iz grupe intravenskih heroinomana,a 10 obdukcija je predstavljalo

kontrolnu grupu(leševi mladih i zdravih osoba smrtno stradalih zbog mehaničkih trauma koje nisu zahvatile jetru)Kao dokaz da se radi o intravenskim heroinmanima služio je obdukcioni nalaz(svježi I stari ubodi nastali intravenskom aplikacijom heroina ).Radi lakšeg proučavanja,svi obdukcijski slučajevi su grupisani u četiri grupe,u zavisnosti od staža korišćenja heroina.(Prilog 6)

Prisustvo amiloida je dokazano u 9 slučajeva(22%),sa lokalizacijom u portnim prostorima,uglavnom ispod endotela manjih grana hepatične arterije.(slika )U ovom istraživanju ,rezultati pokazuju se amiloidoza najčešće javlja u grupama sa dugim heroinomanskim stažom.(Prilog 7)



## 7.Prilog

Protein	Prekursor	Klinički oblik
Amiloidoza lakih lanaca teških lanaca	Imunoglobulini lakih lanaca Imunoglobulini teških lanaca	Primarna amiloidoza ili udružena sa MM i ostalim plazma ćelijskim diskrazijama
Amiloidoza transtiretina Amiloidoza amiloida A	Transtiretin (Apo) serumski protein A	Familijarna i senilna amiloidoza Sekundarna ili reaktivna amiloidoza
Beta <sub>2</sub> -mikroglobulinska amiloidoza	β <sub>2</sub> -mikroglobulin	Amiloidoza hronične dijalize sa sindromom karpalnog tunela
Amiloidoza β protein Ostale familijarne amiloidoze (AApoA1, AGel, AFib, ALys)	Amiloid β protein Apolipoprotein A1, gelsolin, α-fibrinogen, lizozim	<i>Alzheimer</i> -ova bolest Retke familijarne amiloidoze udružene sa nefropatijom

Prilog

1.



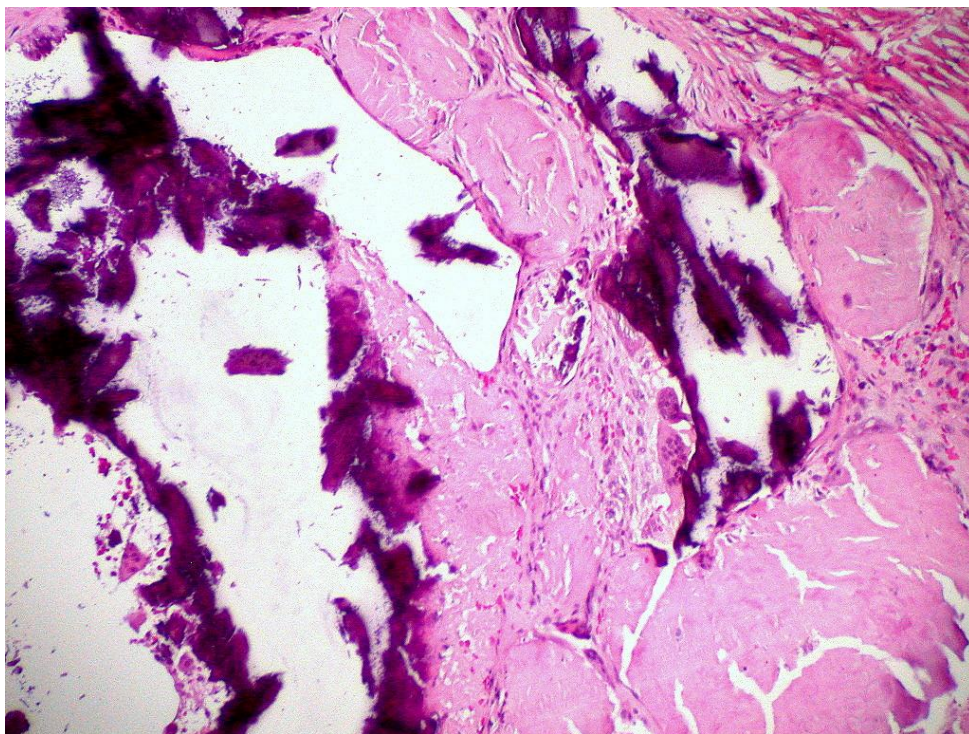
Prilog 2.



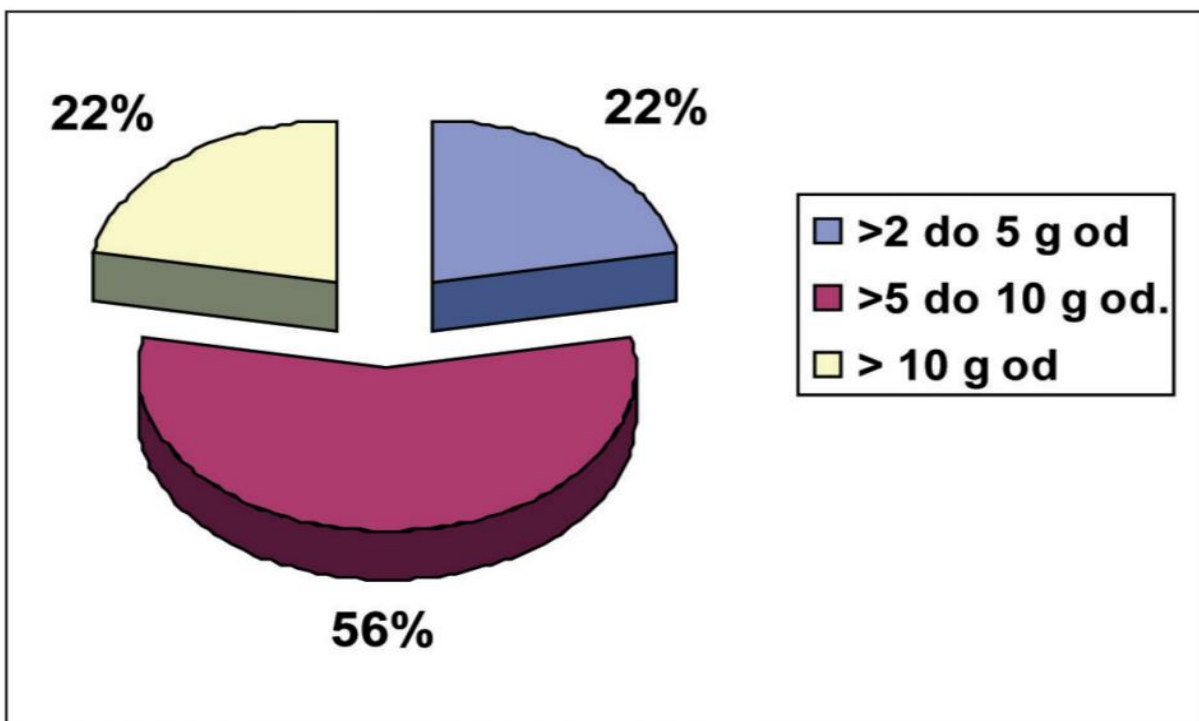
Prilog 3.



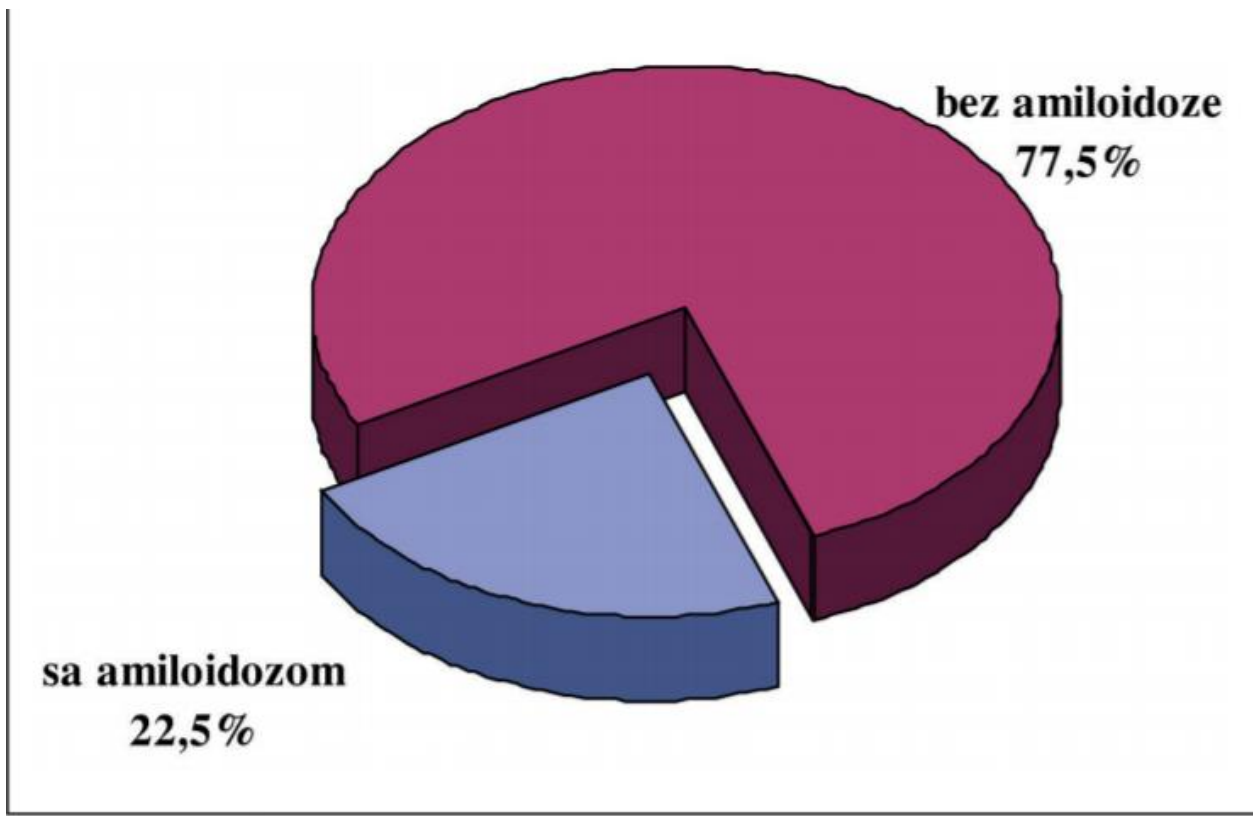
Prilog 4.



Prilog 5.



Prilog 6.



Prilog 7.

## 8. Reference

1. I. Damjanov, S. Jukić, M. Nola; Patologija; Zagreb, 2009.
2. Sven Seiwerth, M. Nola; Patologija; Zagreb 2014.
3. J. Foster, J. Athens, J. W.; Amyloidosis; 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia 2008.
4. (Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennet GA, Lachmann HJ, Galimore JR, -Targeted pharmacological of treatment of human amyloidosis, Nature 2010.
5. S. Gamulin; Medicinska Patofiziologija; Medicinska naklada, 2011
6. Ljubomir M. Hadži Pešić; Interna medicina, Niš, 2004.
7. Imperlini E, Gnechi M, Rognoni P, Sabidò E, Ciuffreda MC, Palladini G, Espadas G, Mancuso FM, Bozzola M, Malpasso G, Valentini V, Palladini G, Orrù S, Ferraro G, Milani P, Perlini S, Salvatore F, Merlini G, Lavatelli F.