

616.39:616.61-002:547.962.9:358.43

SEKUNDÁRNÍ AMYLOIDÓZA U VÝKONNÉHO LETCE

Plk. MUDr. Miroslav RADA, plk. MUDr. Václav MONHART, CSc.

Ústav leteckého zdravotnictví, Praha

(náčelník: plk. doc. MUDr. Jiří Šulc, CSc.)

III. oddělení pro nemoci vnitřní s jednotkou dialyzační léčby,

Ústřední vojenská nemocnice, Praha

(náčelník: plk. MUDr. V. Monhart, CSc.)

Problémem amyloidózy se zabývá lékařská věda téměř 150 let. V r. 1837 našel Purkyně zvláštní tělíska v mozku, která přirovnal k zrnkům škrobu. Později dostala název „corpora amylacea“ (1). Zvláštní lojovitý vzhled parenchymatózních orgánů podmíněný sekundární amyloidózou popsal makroskopicky i Rokitsky v r. 1842, aniž nálezu nosologicky pojmenoval (6). Virchow v r. 1853 při studiu zvláštní slatinovité hmoty v orgánech použil spíše botanického názvu „amyloid“ pro podobnost s celulózou a škrobem při barvení jódem (1). Friedreich a Kekulé již v r. 1854 prokázali, že se jedná o látku bílkovinné povahy (6). Od té doby byla získána řada nových poznatků o histologickém, fyzikálně-chemickém, biochemickém a imunologickém charakteru amyloidu (6). Přesto i v současnosti zůstávají některé otázky etiopatogeneze a diagnostiky amyloidózy neobjasněny.

Popis případu

V. M., narozen 1940, pilot vrtulníku, byl při první hospitalizaci v ÚLZ 46letý. V r. 1974 podstoupil levostrannou ureterolitotomii, v r. 1982 překonal pravostrannou renální koliku bez objektivně prokázané litíazy. Od července 1982 měl nemocný dráždivý, neproduktivní kašel. V září se přidružily subfebrilie, artralgie kyčelních a drobných kloubů rukou. Koncem r. 1982 byl přijat ve spádové VN pro zvýšenou FW (mezi 75–56/h) a bronchitický poslechový nálezu nad pravou plicní bází. Negativní bronchografický nálezu vyloučil podezření na bronchiektázie. Pro vysokou FW (80/h) byl nemocný přijat počátkem roku 1983 na II. interní oddělení ÚVN. Laboratorní nálezu byl v průběhu vyšetření charakterizován patologickými hodnotami močoviny, kreatininu a pozitivitou CRP. Izotopová nefrografie odhalila známky funkční poruchy vlevo s nízkou křivkou a oploštěním sekreční fáze. Bronchoskopický nálezu byl negativní. V aspirátu z bronchů byla nalezena jediná buňka podobná buňce Langhansově. K vyloučení specifické etiologie onemocnění se nemocný podrobil vyšetření na oddělení TRN ÚVN. Laboratorní obraz charakterizovala vysoká FW, leukocytóza, přechodná, kvantitativně nevýznamná proteinurie, výrazná pozitivita CRP, zvýšená hodnota močoviny, kreatininu, S-amyldázy, ALP, ALT. Po 4denní léčbě chloramfenicolem potíže ustoupily, patolo-

gický auskultační nálezu na plicích vymizel, nemocný byl afebrilní. S výjimkou zvýšené FW se postupně normalizoval i laboratorní nálezu. Vylučovací urografie prokázala kontrastní koncrement v průběhu levého močového. Specifická etiologie plicního onemocnění nebyla potvrzena. Vzhledem ke zvětšení submandibulárních uzlin a suchosti v ústech se pomýšelo i na počínající systémové onemocnění pojiva. Konzultující nefrolog konstatoval chronickou tubulointersticiální nefritidu při urolitiáze.

Počátkem března 1983 byl nemocný opět hospitalizován pro vysokou FW, bolesti bederní páteře a migrující temporomandibulární artralgie. Vzhledem k pozitivitě antigenu HLA B 27 uvažoval revmatolog o možnosti počátečního stadia m. Bechtěrev. Při fyziatrické léčbě kombinované s nesteroidními antirevmatiky došlo ke zmírnění potíží a poklesu FW. Souběžně zjištěná přítomnost pneumokokové infekce v horních cestách dýchacích vedla k úvaze o intrinfekční etiologii artralgií. Laboratorní nálezu z této doby jsme shrnuli do tabulky 1. Je z ní patrná disproporce v elektroforéze plazmatických bílkovin, mírná anémie, zvýšená hodnota beta-2-mikroglobulinu v moči a pokles filtrační schopnosti ledvin.

V období 1984–1985, při pravidelném každoročním vyšetření výkonných letců byl nemocný bez potíží, somatický nálezu a základní laboratorní vyšetření nesvědčila pro organické onemocnění.

Koncem srpna 1986 byl nemocný přijat s alterací celkového stavu, váhovým deficitem 6 kg, zvýšenou námažovou dušností provázenou pocitem retrosternálního tlaku, bolestmi krční a bederní páteře a parestéziemi v obou horních končetinách. Objektivně šlo o nemocného s normostenickým habitem (179 cm, 83 kg) a s normálními hodnotami krevního tlaku a tepu. Nápadná byla hepatomegalie s játry přesahujícími oblouk žeberní o 4 prsty. Přední plocha jater měřila 19 cm. Současně byla zjištěna poklepo- vá bolestivost střední hrudní páteře. Při rtg vyšetření byla popsána patologická defigurace těla obratle Th 11 s osteolytickým ložiskem. Od srpna 1986 do března 1987 byla pak provedena řada vyšetření biochemických, rentgenologických, ultrasonografických, radioizotopových, počítačovou tomografií. Bylo odebráno více vzorků (sternální punkcí, punkcí lopaty kyčelní kosti, dřeně obratle Th 11, z biopsie jater- ní) k histologickému vyšetření ve snaze najít

Tab. 1
Vybrané laboratorní nálezy z hospitalizace
na interním odd. ÚLZ

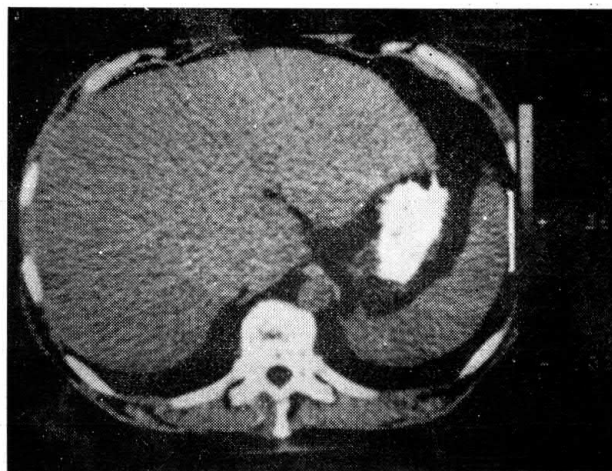
Doba vyšetření	Březen 1983
FW	70/h
Hemoglobin	114
Hematokrit	0,37
Hemoglobin. konc.	0,31
Moč chemicky	krev +
Moč bakteriologicky	negat.
β -2-mikroglobulin M	0,6
Kreatinin	114
Močovina	8,3
Glomerul. filtrace	1,25
Koncentrační pokus (sp. v.)	1034
CRP	+
Ery Addis. sed. Leu Válce Bílkovina	2 mil. 3 mil. 0 0
Albumin Elfo bílkovin α -1-glob. α -2-glob. β -glob. γ -glob.	0,46 0,05 0,12 0,14 0,23

Hodnoty vyšetření vyjádřené v jednotkách SI soustavy

primární ložisko uvažovaného generalizovaného maligního onemocnění. Byl konzultován hematolog, nefrolog, onkolog. Z diferenciálně diagnostického hlediska jsme uvažovali o malignitě, plasmocytomu, sarkoidóze, kolagenóze, hematolog nevyklučoval ani amyloidózu. Výsledky laboratorních vyšetření z tohoto období znázorňuje tabulka 2.

Vyšetření dřevného punktátu ze sternu a lopaty kyčelní kosti nesvědčilo jednoznačně pro plasmocytom. V obou případech byla nalezena jen depozita amorfních acidofilních hmot uložených extracelulárně. Cytologické vyšetření punktátu z obratle Th 11 budilo podezření na metastatický proces, vycházející nej-

spíše z ledvin. Jaterní parenchym odebraný při biopsii byl tvořen jizvící se vazivovou tkání, barvení na amyloid bylo negativní. Nálezy získané počítačovou tomografií byly v souladu s výsledky ultrasonografického vyšetření. Shodně byla potvrzena hepatomegalie, později i mírná splenomegalie (obr. 1). Kontury obou ledvin byly nerovné s částečnou redukcí renálního parenchymu (2,5 cm) a s konkrementem v dolním kalichu pravé ledviny. Ve spongióze obratlových těl Th 10–12, s maximem v Th 11, byla popsána ložiska vzhledu drobných dutin o různé velikosti (obr. 2). Výsledky radioizoto-



Obr. 1. Hepatosplenomegalie při vyšetření počítačovou tomografií (rtg oddělení ÚVN)



Obr. 2. Zobrazení ložiskového poškození dřevě obratle Th 11 počítačovou tomografií (rtg oddělení ÚVN)

pových vyšetření se shodovaly s uvedenými nálezy. Echokardiograficky byla nalezena hraniční velikost pravé komory, zvětšená levá síň, hypertrofie LKS s poruchou diastolické funkce. Vzhledem k poruše renálních funkcí byl nemocný přeložen v březnu 1987 na III. oddělení pro choroby vnitřní ÚVN. Hospitalizaci charakterizovala progresse renální insuficience, pro-

Tab. 2

Vybrané laboratorní nálezy z hospitalizací na interním oddělení ÚLZ a III. oddělení pro choroby vnitřní ÚVN
Hodnoty vyšetření vyjádřené v jednotkách SI soustavy

Interval vyšetření	Srpen 1986 – březen 1987			
FW	37/65	45/81	40/60	64/91
Hemoglobin	124	119	134	142
Hematokrit	0,41	0,35	0,44	0,44
Hemoglobin. konc.	0,31	0,34	0,31	0,32
Kreatinin	196	194	193	209
Močovina	17,5	17,6	15,4	17,5
Glom. filtrace	0,76	0,45	0,61	0,64
Tub. resorbce	0,983	0,969	0,973	0,973
β -2-mikroglob. v moči	—	2,4	—	3,4
Moč chem.	B + + +, K +	K + +	B + +	B +, K +
Moč bakteriol.	neg.	neg.	neg.	neg.
ACP/Izoenzym	496	549/37	471/8	302/10
ALP	3,96	3,68	2,53	2,19
GMT	12,96	10,61	9,53	—
K ⁺	5,6	5,7	5,9	6,0
Albuminy	0,59	0,51	0,55	0,52
Elfo α -1-glob.	0,03	0,09	0,03	0,04
α -2-glob.	0,08	0,11	0,08	0,09
β -glob.	0,14	0,14	0,14	0,15
γ -glob.	0,16	0,20	0,20	0,20
Ery	0	4 mil.	6 mil.	2 mil.
Addis. sed. Leu	záplava	1 mil.	2 mil.	4 mil.
Vál.	0	2×10^5	$1,9 \times 10^5$	$0,7 \times 10^5$
Bílkovina / 24 h	2,21	1,20	1,72	0,81

hloubení anémie, kterou se podařilo upravit krevními transfúzemi. Po diagnostické punkci prostaty se objevila makrohématurie. Biopsický nálezy z prostaty a povrchní vrstvy rektální sliznice byl negativní. Maligní struktury nalezeny nebyly, barvení na amyloid bylo opět negativní. Po přechodné hospitalizaci pro masivní krvácení z močových cest na urologickém od-

dělení ÚVN byl nemocný propuštěn do domácího léčení. Záhy se však objevily otoky dolních končetin, prosáknutí až edém v obličeji. S náhle vzniklou abdominální bolestí a anurií byl nemocný převezen na chirurgické oddělení VN České Budějovice s podezřením na renální koliku. S narůstající hyperkalémií, retencí dusíkatých katabolitů a klinickými projevy šoko-

vého stavu byl nemocný přeložena na JIP vnitřního oddělení. Po dialýze došlo k částečné klinické i laboratorní úpravě. Stav porušeného vědomí se však postupně prohluboval až do komatu, byl výrazný ikterus, objevily se známky hemoragické diatézy, terminální paralytický ileus.

Překvapivý byl sekční nálezn. Byla nalezena masivní depozita sekundárního amyloidu v játrech, slezině, nadledvinách, lymfatických uzlinách, v intersticiu a cévách myokardu, v intersticiu obou ledvin a ložiskově i v glomerulech. Současně byla konstatována akutně exacerbovaná chronická pyelonefritida s čerstvými abscesy a pravostranná nefrolitiáza.

Rozprava

Amyloidózou rozumíme systémový proces ukládání málo solubilního proteinu v různých orgánech. Novější etiopatogenetické poznatky o amyloidóze publikovali v poslední době Nožička a Sakalová (6, 8). Amyloidová molekula má tvar antiparalelně se skládajícího listu (tzv. beta fibrilóza). Chemicky se všechny amyloidy skládají ze dvou komponent: z tzv. P-komponenty, což je glykoprotein patřící mezi alfa globuliny, a z amyloidových vláken. P-komponenta se podobá aminokyselinovou sekvencí ze 60 % C-reaktivnímu proteinu. V amyloidové hmotě představuje 5–10 % a je všem amyloidům společná. Její hladina se zvyšuje při maligních onemocněních, ale najde se i u zdravých (8). Druhou složku představují amyloidová vlákna, tvořící 90–95 % amyloidové hmoty. Na rozdíl od P-komponenty nejsou společná pro všechny typy amyloidů. Při sekundární amyloidóze je amyloidní bílkovina označována jako AA (amyloid A related). Než dojde k depozici v orgánech, koluje v krvi jako prekurzor amyloidu A, označovaný jako SAA. Místem tvorby jsou snad játra, podobně jako u P-komponenty (6). Produkce je podněcována interleukinem (IL-1) vytvářeným aktivovanými makrofágy v rámci imunologické odezvy na zánět. Podle experimentálních studií se ukazuje, že „spouštěcím prvkem“ tvorby amyloidu je, alespoň částečně, látka produkovaná orgánem, který má být amyloidem zasažen, a je provizorně označována jako AEF (amyloid enhancing factor) (6). Na rozdíl od primární amyloidózy má amyloid v případě sekundární amyloidózy neimunoglobulinový charakter (8). Při sekundární amyloidóze je ukládání amyloidu převážně periretikulární (1). V ledvinách dochází k depozici mezi endoteliálními a epiteliálními buňkami glomerulů, s jejich postupným splýváním a později zánikem. Postižení orgánů amyloidózou lze zhruba seřadit takto: nadledviny, mízní uzliny, ledviny, játra, střevo (1). S výjimkou zažívacího traktu tomu tak bylo i u našeho nemocného. Vznik sekundární amyloidózy je podmíněn

především přítomností chronických zánětlivých nebo hnisavých onemocnění, jako jsou TBC plic a kostí, osteomyelitidy, empyemy, abscesy, chronické píštěle, bronchiektázie, kolagenózy, lymfogranulom, plazmocytom, lues, malárie, Crohnova choroba, leukémie a různé malignity (1). Z nefrologického hlediska je důležité, že byla popsána i u nemocných s chronickou infekcí ledvin (10). Ledviny bývají postiženy při sekundární amyloidóze až v 80 % (5). Nápadná je častá diskrepance mezi patomorfologickým nálezem a závažností funkčního postižení ledvin (5). Klinický obraz systémové amyloidózy je pestrý a závisí na rozsahu postižení jednotlivých orgánů. U našeho nemocného jsme nepozorovali, s výjimkou terminálního období, otoky a další známky nefrotického syndromu (7, 10, 11). Z ostatních klinických příznaků uvádí Kyle hepatomegálii a parestézie u 50 % nemocných (9). Zvětšení jater u našeho nemocného jsme přičítali metastatickému postižení jater. Parestézie jsme si vysvětlovali vertebrálními, se kterou se u výkonných letců setkáváme poměrně často. Přestože šlo o nemocného s urolitiázou, nepodařilo se v celém průběhu vyšetřování prokázat kvantitativně významnou bakteriurii. Leukocyturie byla spíše výjimkou, proteinurie byla intermitentní a kvantitativně nezávažná (do 2 g/24 h). Opakovaně zjišťovanou mikrohematurii jsme považovali za průvodní jev při urolitiáze. I když jsme pátrali především po maligním tumoru, opakovaně jsme provedli vyšetření na amyloid z biopsických materiálů (játra, rektální sliznice), ale s negativním nálezem. Běžně používané metody barvení na amyloid včetně Bennholdovy zkoušky mohou selhat (1, 7). Diagnostická záchytnost z kostní dřeně se odhaduje na 25–40 %, z rektální sliznice na 60 % (9), podle jiných až 85 % (2). Nedoporučuje se biopsie ledvin a jater vzhledem k riziku krvácení (2, 3). Ze stejného důvodu jsme upustili od renální biopsie. Až do období pokročilého stadia renálního selhávání jsme nepomýšleli na chronickou infekci ledvin jako možnou příčinu systémové amyloidózy. Chyběly cystopyletické potíže, močový nálezn nebyl charakteristický, nebyla přítomna významná bakteriurie, funkce ledvin (koncentrační schopnost) byla normální. Vyšetření na amyloid bylo opakovaně negativní. Nemocný tedy patřil k těm 30 % jedinců, u nichž chronická pyelonefritida probíhá bez typických známek (3, 10, 11). Klinické známky nefrotického syndromu se vyvinuly až preterminálně.

Prežívání nemocných se sekundární amyloidózou má lepší prognózu, zvláště je-li léčeno včas základní onemocnění. V našem případě usuzujeme na 1–3leté trvání onemocnění, což odpovídá i literárním údajům (4, 10).

Z patomorfologického hlediska zůstalo neobjasněno ložiskové postižení hrudních obratlů, i když se v literatuře hovoří o tzv. nádorovém nebo atypickém amyloidu (1). Ten však bývá častější u amyloidózy primární (1).

Souhrn

Uveden případ 46letého výkonného letce se systémovou sekundární amyloidózou, s letálním průběhem. Jako vyvolávající příčina sekundární amyloidózy se nabízí sekčně prokázaná chronická infekce ledvin. Připomenuty některé nové poznatky o amyloidu, upozorněno na diagnostická úskalí tohoto onemocnění. I když se nejedná o onemocnění příliš časté, o to závažnější se jeví jeho následky. Pro diferenciální diagnostiku je závažné zjištění, že přítomnost amyloidózy nemůžeme vyloučit ani opakovaně negativním výsledkem vyšetření bioptického vzorku na amyloid.

Literatura

1. BEDNÁŘ, B. aj.: Patologie I. 2. vyd. Praha, Avicenum 1982. 625 s.
2. CHEIGH, J. S. - STENZEL, K. H. - RUBIN, A. L.: Manual of clinical Nephrology. Vol. 1. Hague-Boston-London, Martinus Nijhoff Publishers 1981. 491 s.
3. HEGGLIN, R.: Diferenciální diagnostika vnitřních chorob. 11. vyd. Praha, Avicenum 1972. 895 s.
4. KLAHR, S. - MASSRY, G. S.: Contemporary Nephrology. Vol. 2. New York-London, Plenum Medical Book Company 1983. 793 s.
5. KLAUS, D. (Hrsg.): Nephrologische Erkrankungen. In: Praxis der Allgemeinmedizin Band 7. München, Urban - Schwarzenberg 1983. 249 s.
6. NOŽIČKA, Z.: Nové poznatky o amyloidóze. Prakt. Lék., 65, 1985, č. 4, s. 121—124.
7. PACOVSKÝ, V. aj.: Vnitřní lékařství. 1. vyd. Praha, Avicenum 1986. 1024 s.
8. SAKALOVÁ, A. aj.: Systémová amyloidóza při plasmocytóme. Súčasný etiopatogenetické poznatky. Vnitřní Lék., 31, 1985, č. 6, s. 572—575.
9. SAKALOVÁ, A. aj.: Systémová amyloidóza při plasmocytóme. Nové diagnostické a léčebné postupy. Vnitřní Lék., 31, 1985, č. 7, s. 632—635.
10. SCHÜCK, O.: Nefrologie a patologie vodního a elektrolytového metabolismu v praxi. 4. vyd. Praha, Avicenum 1970. 456 s.
11. SKAUNIC, V. aj.: Učebnice vnitřního lékařství. 1. sv. Praha 1984. 283 s.

Klíčová slova: Amyloid; Amyloidóza ledvin.