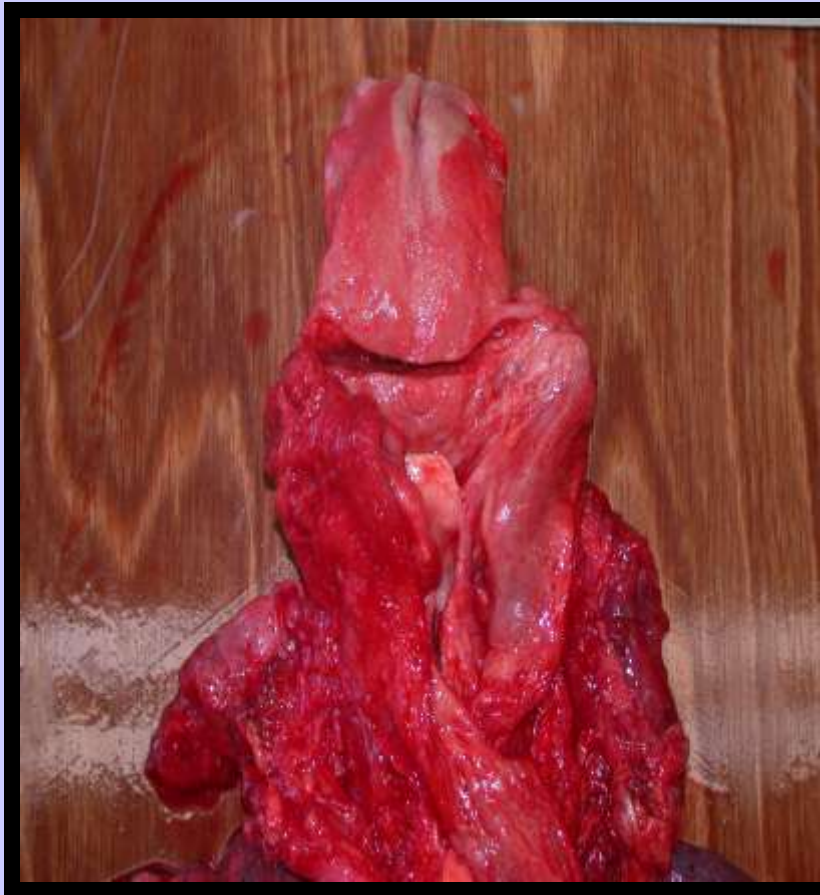


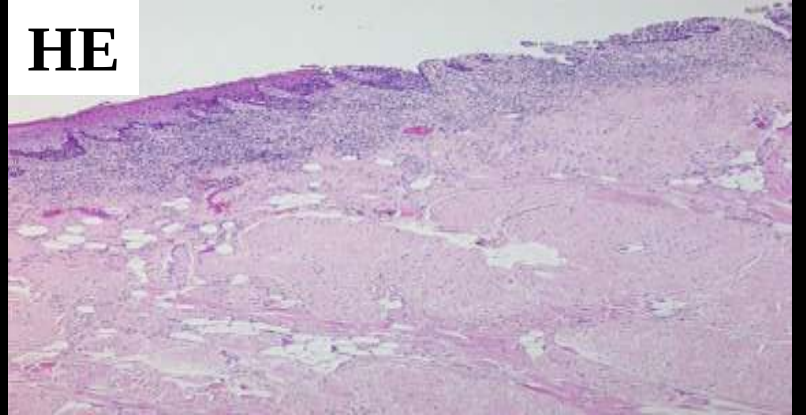
1. slučaj: obdukcija S 88/06

- **Klinička slika:**
- 71 godišnja pacijentkinja sa generalizovanom amiloidozom lakih lanaca, uvećanim jezikom i usnama, stanje poslije plućne embolije i infarkta miokarda
- Nedelju dana pred smrt punkcija koštane srži

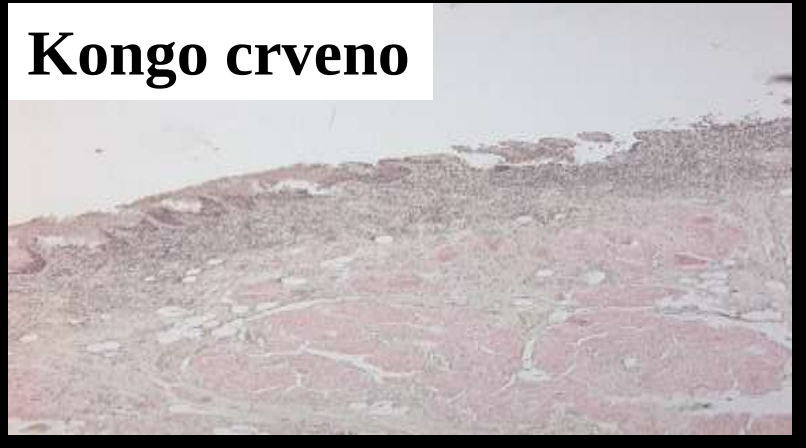
Uvećan jezik sa površinom kao lakiranom i izraženim depozitom amiloida



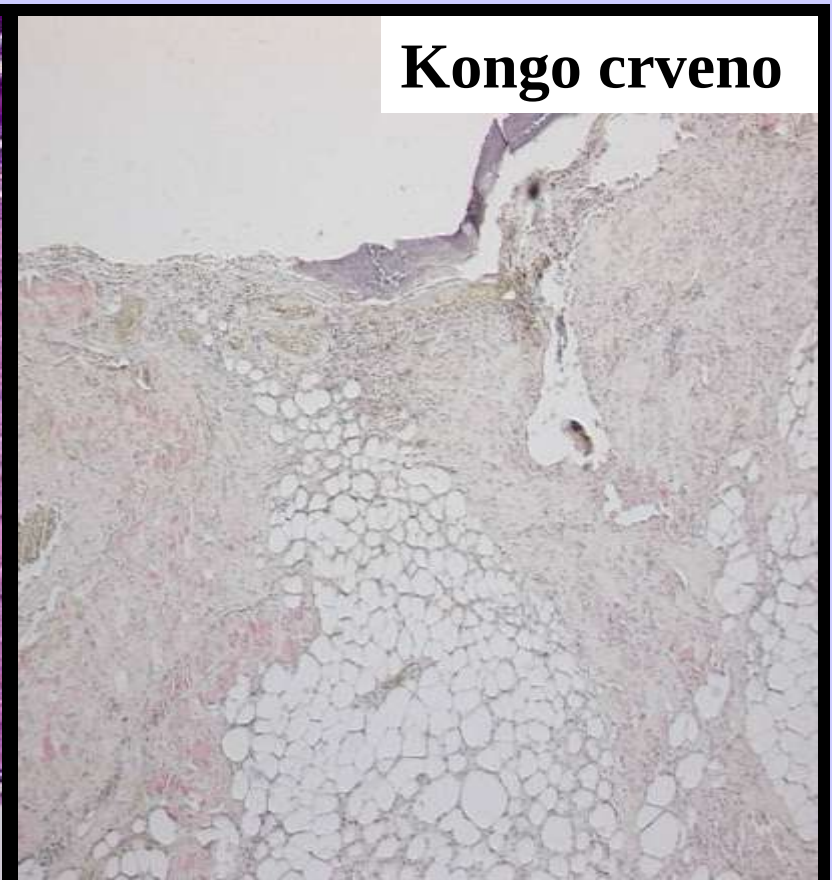
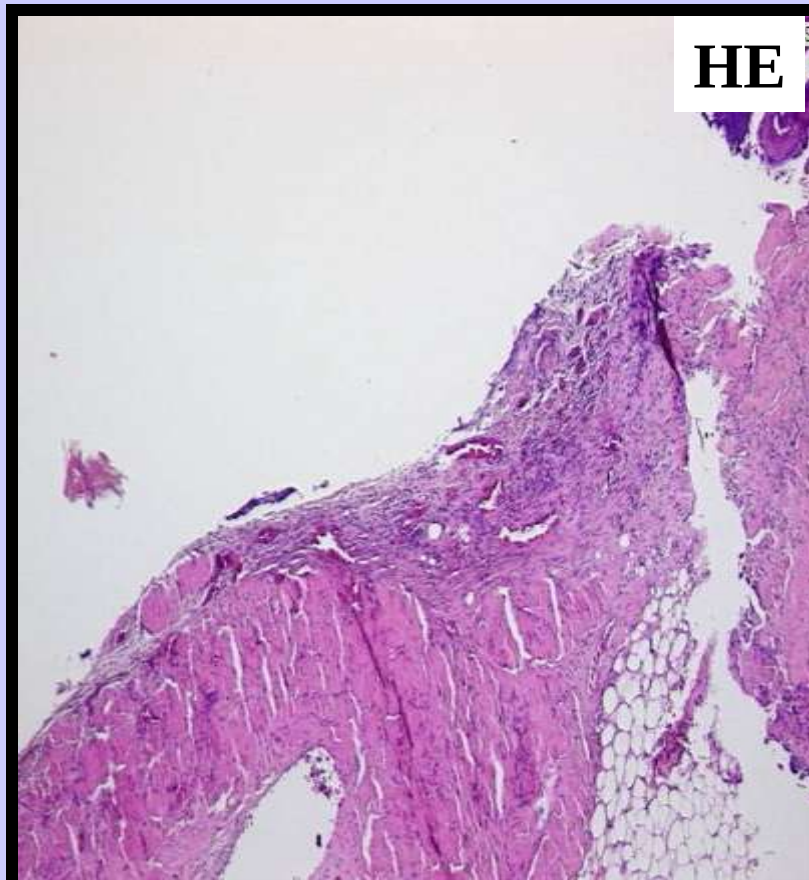
HE



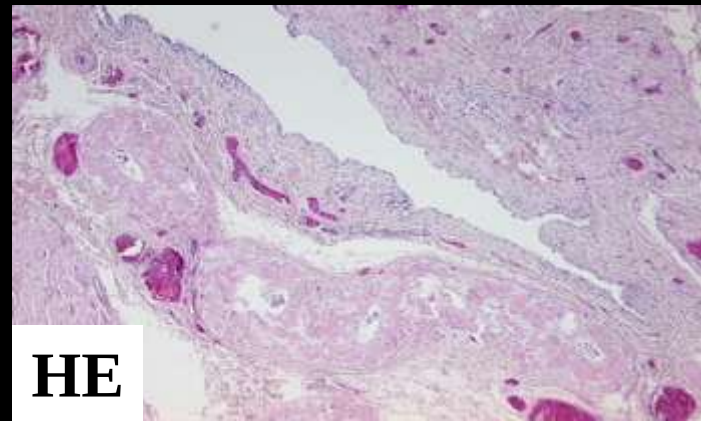
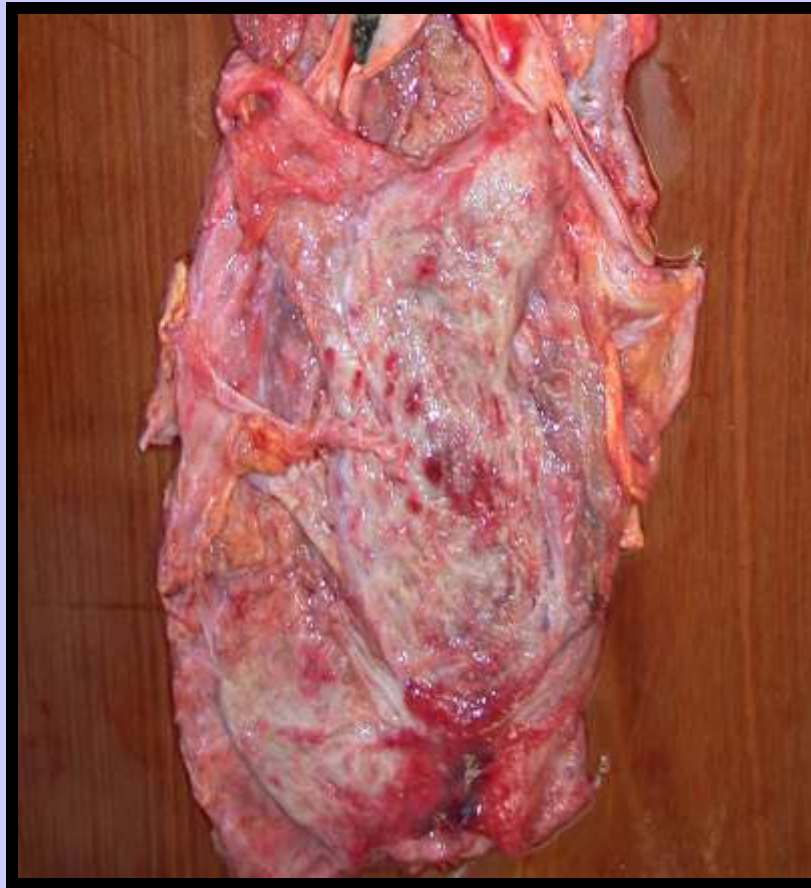
Kongo crveno



**7 x 5 cm velika nekroza kože levog donjeg
trbuha sa izraženim depozitom amiloida**



Izražena trabekularizacija sluzokože mokraćne bešike sa petehijalnim krvarenjima i depozitom amiloida

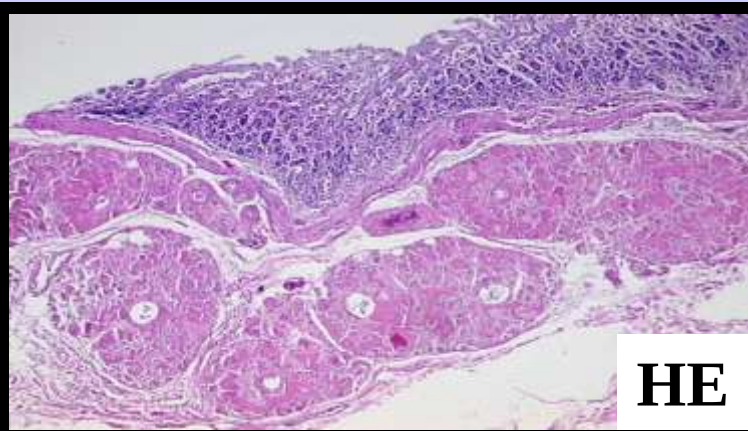


HE



Kongo crveno

Probavni trakt sa granularnom sluznicom i depozitom amiloida

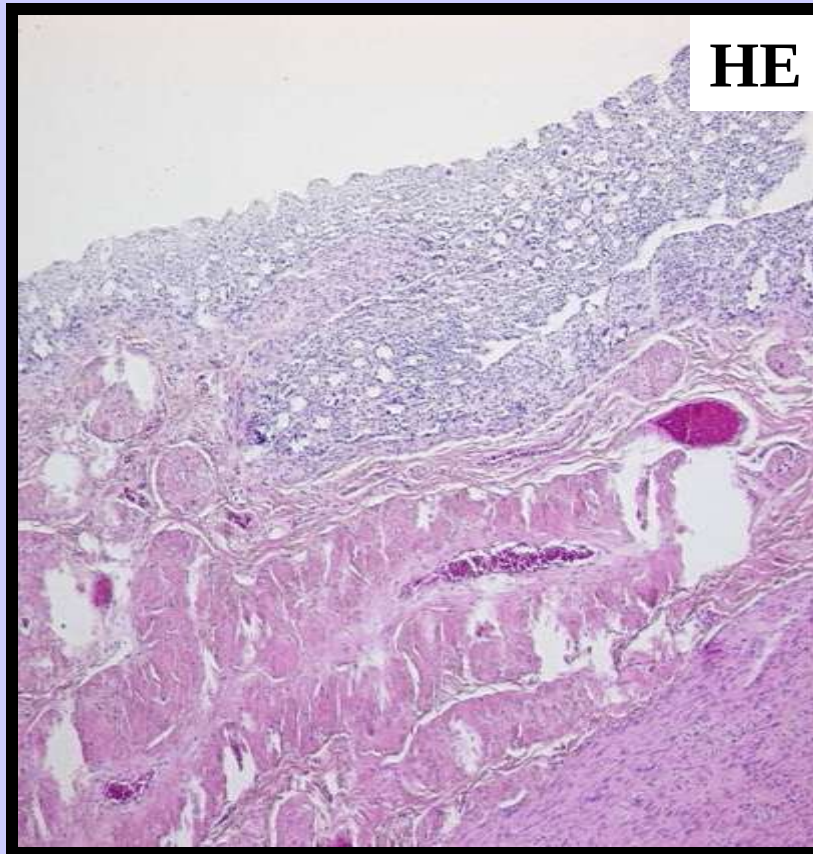


HE

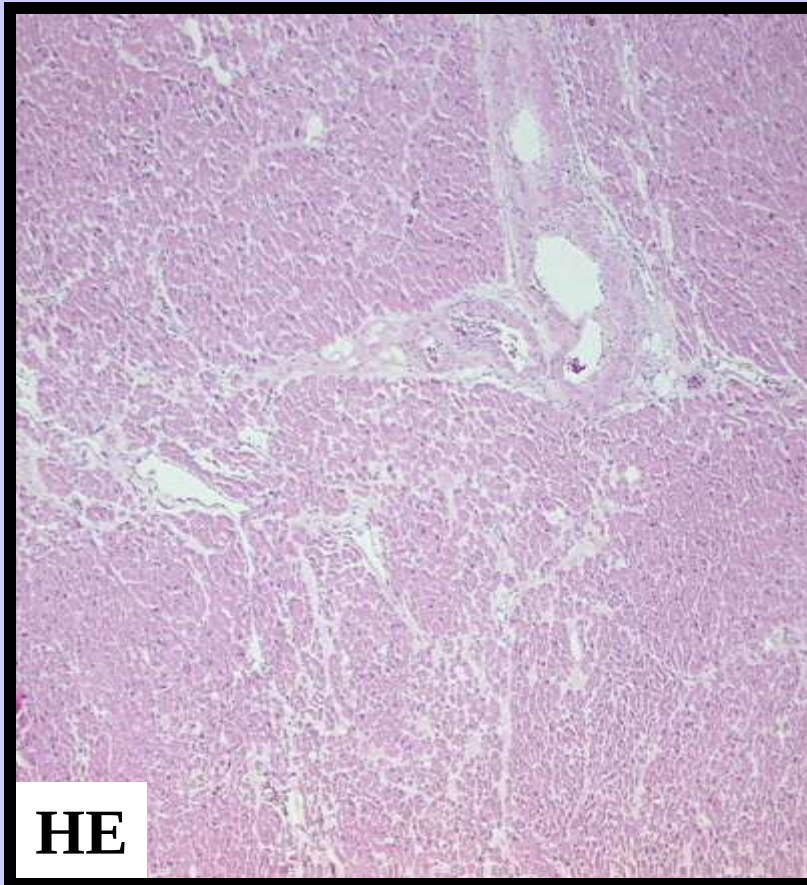


Kongo crveno

Debeli crevo sa izraženim depozitom amiloida



Srce sa opisanim depozitom amiloida



HE



Kongo crveno

Patološko anatomske dijagnoze

- **Generalizovana amiloidoza lakih lanaca (tipa AL)** sa izraženim depozitima amiloida u srcu, jeziku, tankom i debelom crevu, koži, mokraćnoj bešici, bubrezima, jetri, slezini, plućima, pankreasu, koštanoj srži i periadrenalnom masnom tkivu

Patološko anatomske dijagnoze

- Opšta arterioskleroze koronarnih arterija umerenog stepena
- **Dodatni nalazi:**
 - Koloidna struma blagog stepena
 - Stanje posle histerektomije
 - Izražena osteoporoza
 - 3 x 5 cm veliki hijalini plak leve pleure

Patološko anatomske dijagnoze

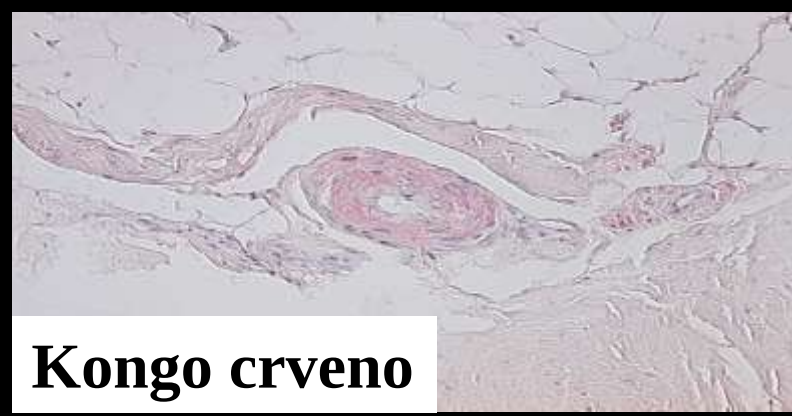
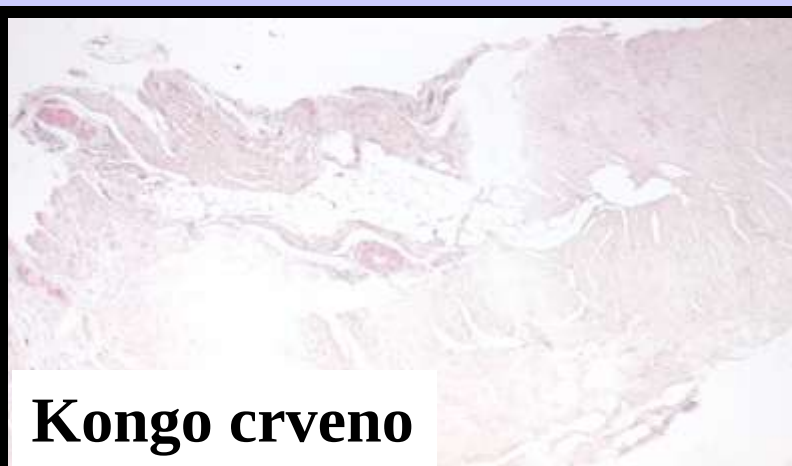
- **Rezime:**

- **Masivna sistemska amiloidoza lakih lanaca koja se odnosi na zidove krvnih sudova sa ukočenim funkcionalno više ne reagujućim sudovima i relativnom ishemijom pri fiziološkom odnosno većem opterećenju**

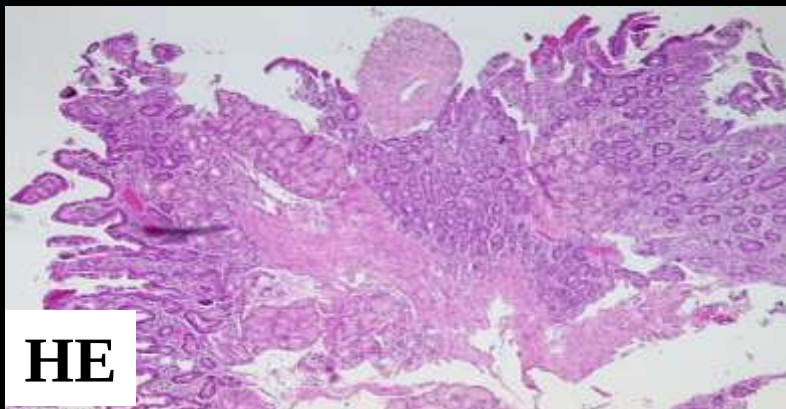
- **Uzrok smrti:**

- **Prestanak rada srca i krvotoka**

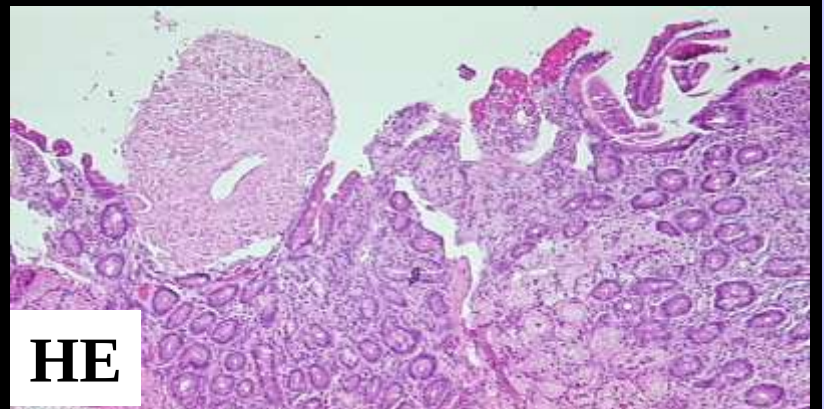
H 33093-00: sindrom karpalnog tunela



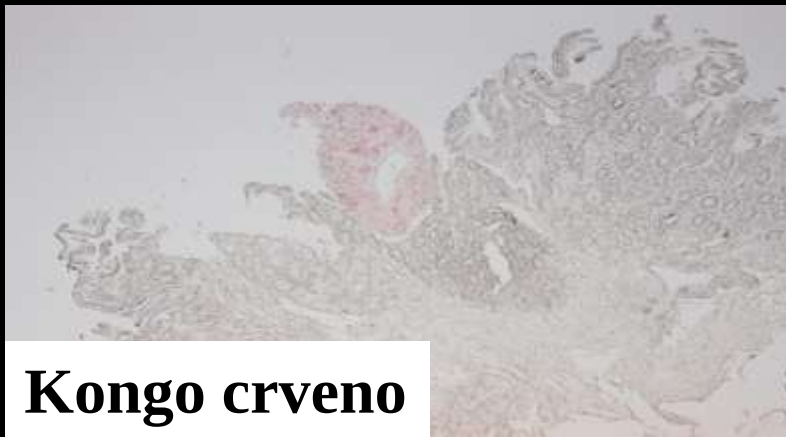
Biopsija duodenuma



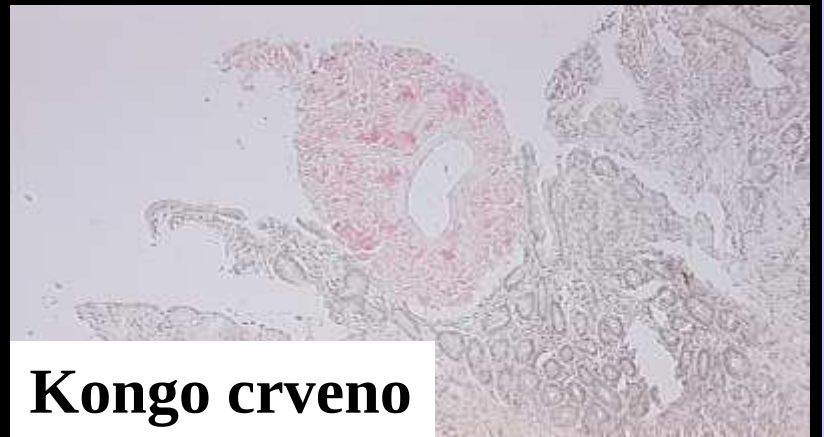
HE



HE

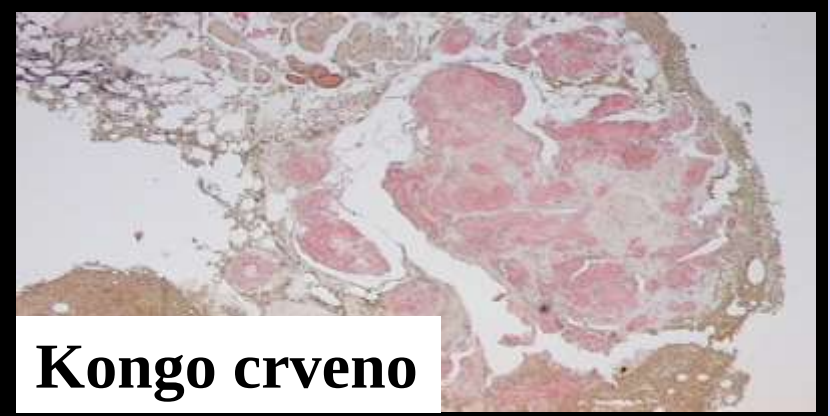
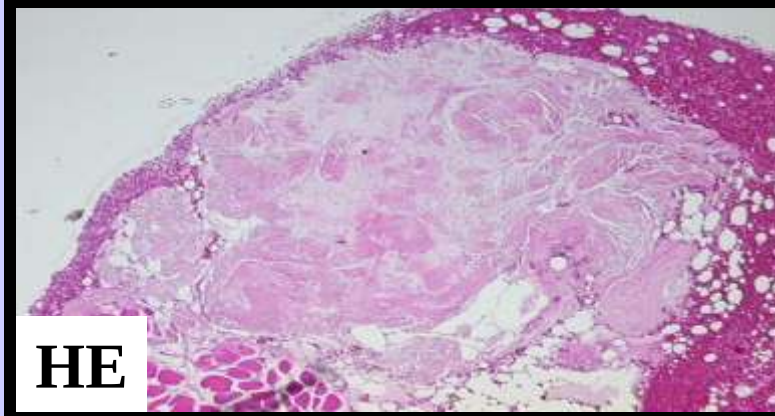
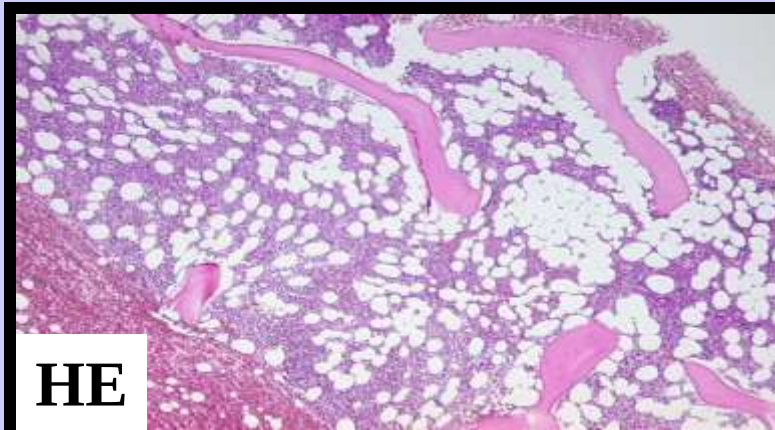


Kongo crveno



Kongo crveno

Punkcija koštane srži (H 11115-06):



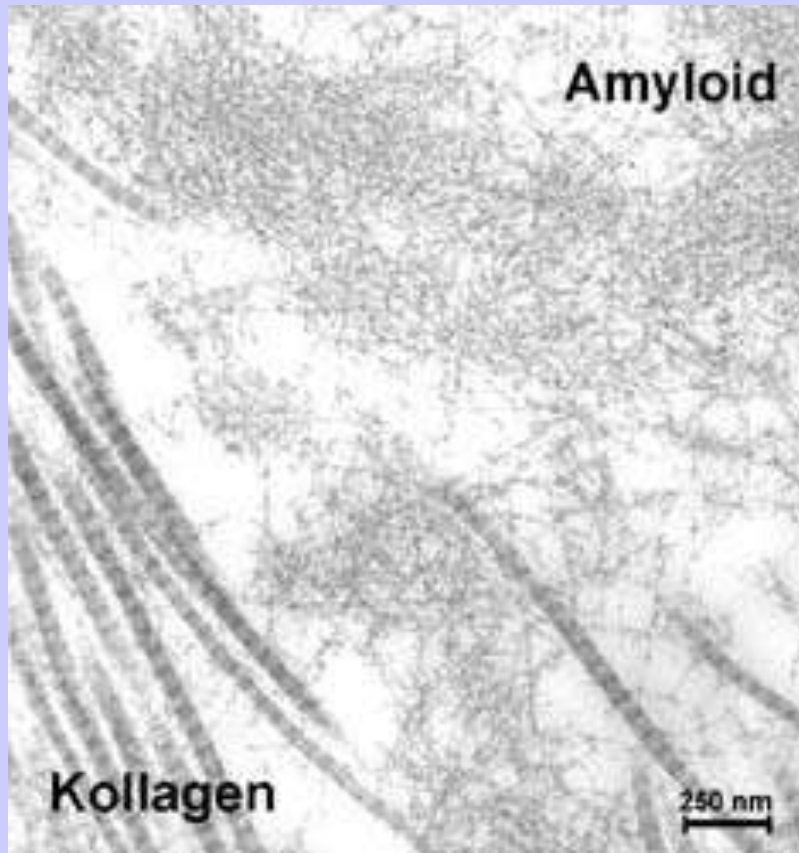
Definicija amiloida

(Afinitet prema jodu „amilos“: skrobno brašno)



- **Biofizikalno definisani biohemijski nejedinstveni protein sa nenormalnom strukturom**, koji se nagomilava u tkivu većinom **ekstracelularno** u fibrilarnom obliku beta-nabrane ploče

Osobine amiloida



- Afinitet prema bojenju Kongo crvenim
- Fibrilarna ultrastruktura sa prečnikom fibrila od otprilike 10 nm i različitom dužinom fibrila

Nomenklatura

- Orijentiše se prema prekursor proteinima
- Preko 26 različitih proteina koji vežu amiloid
- **Fibrilarni protein:** prethodni A
- **Prekursor protein:** npr. laki lanac (Al-amiloid)
- Svakom od fibrilarnih proteina je pridodat prekursor protein!

Nomenklatura amiloidoza

Tabelle 1

Nomenklatur der Amyloidosen

Amyloidose-Typ (Kurzbezeichnung)	Präkursor Protein	Klinische Assoziation/Manifestationen
stečeno		
AA	Serumamyloid A	rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Bronchiektasen, Tuberkulose, Lepra, Lues, Mukoviszidose, angeborene periodische Fiebersyndrome
AL oder AH	Immunglobulin: leichte (L) oder schwere (H) Kette	monoklonale Gammopathie, multiples Myelom und M. Waldenström
A β_2 M	β_2 -Mikroglobulin	Dialyse
ATTR	Transthyretin	senile systemische Amyloidose
hereditarno		
ATTR	Transthyretin	FAP (familiäre Amyloid-Polyneuropathie): periphere Polyneuropathie und autonome Neuropathie, Kardio- und Nephropathie, Glaskörpertrübung FAC (familiäre Kardiomyopathie) leptomeningeale Form (sehr selten)
AFib	Fibrinogen A α	Nephropathie, Petechien
Apo A1/2	Apolipoprotein(fragmente)	Nephro-, Polyneuro-, Hepatopathie, Magengeschwüre
ALys	Lysozym	Nephropathie
AGel	Gelsolin	Hornhauttrübungen, Polyneuropathie (früher FAP-IV, finnischer Typ)
A β	Amyloid- β -precursor-Protein	hereditäre zerebrale Hämorrhagie mit Amyloidose, holländischer Typ
ACys	Cystatin C	hereditäre zerebrale Hämorrhagie mit Amyloidose, isländischer Typ
ABri/ADan	Bri-Gen-Produkt	hereditäre Demenz vom britischen/dänischen Typ

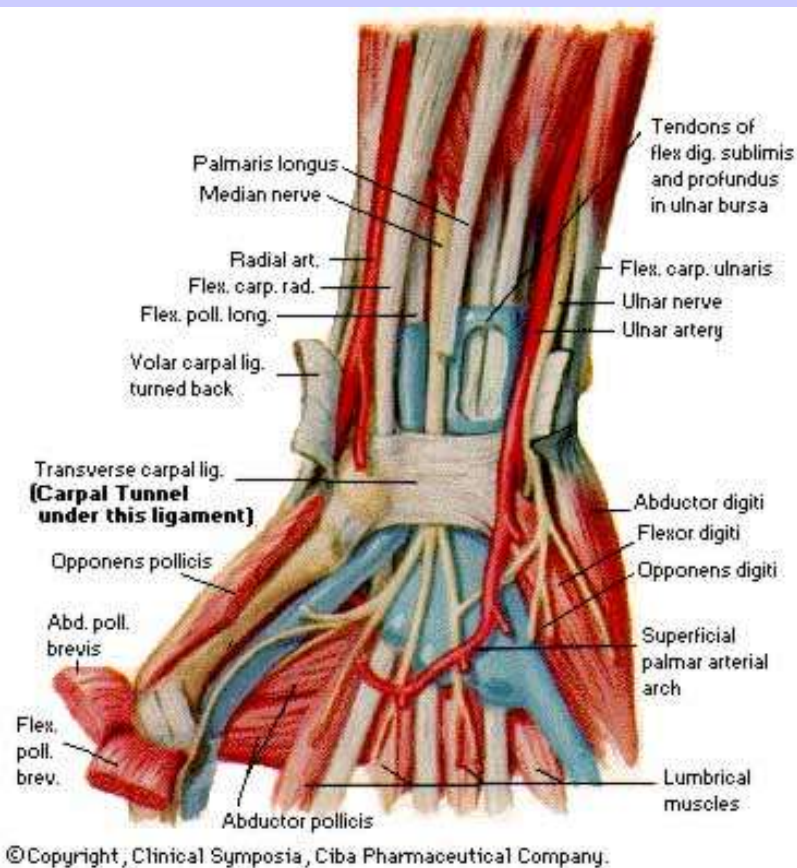
Amiloidoza amiloida A

- Najčešći oblik amiloidoze
- Kod hronično zapaljenjskih oboljenja (primarni hronični poliartritis na 1. mestu)
- Nastanak amiloida degradacijom proteina akutne faze amiloida A (prekursor protein)
- Klinički vodeći simptom: proteinurija

Amiloidoza lakih lanaca (AL) (tipa kapa i lambda)

- Monoklonalne gamopatije (većinom ne maligne): najčešći uzroci
- Takođe idiopatski oblici
- Proizvodnja lakih lanaca, koji se nagomilavaju izvan ćelija kao nerastvorive fibrile za amorfnu supstancu amiloida i ne mogu da se razgrade

Amiloidoza lakih lanaca



- U 25% slučajeva **asocirani sindrom karpalnog tunela** uslovljen depozitom amiloida u retinaculum flexorum
- Sindrom karpalnog tunela može relativno retko da predhodi sistemske manifestaciji ili plazmocitomu

Beta2 mikroglobulinska amiloidoza

- Isključivo kod dijalize
- Posledica nedovoljnog izlučivanja
- Korelacija sa starošću pacijenta kod početka i trajanja dijalize

Amiloidoza transtiretina i druge nasledne amiloidoze

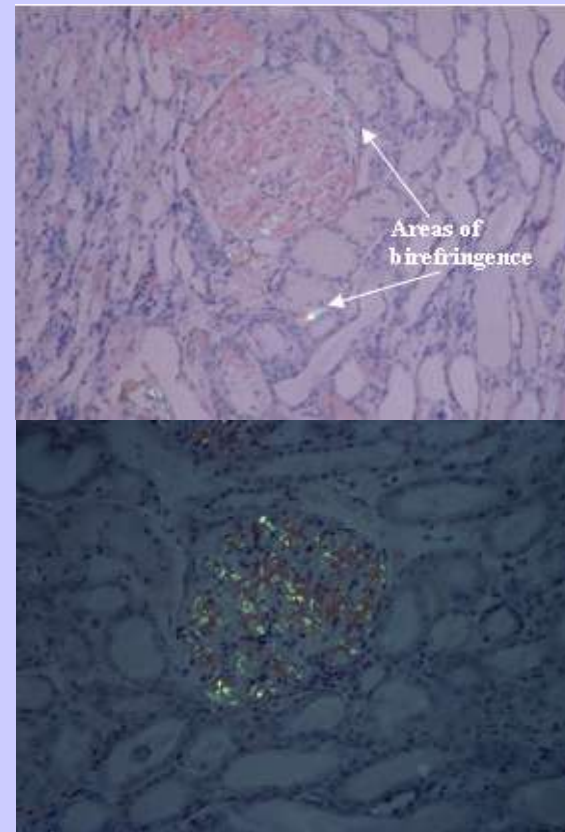
- Klinički i genetički heterogene grupe autosomalno dominantno nasleđenih prenosivih bolesti sa manifestacijom u odraslom dobu
- Najčešća varijanta transtiretina (prealbumin koji veže tiroksin)

Dijagnoza

- **Moguća samo morfološki!**
- Za amiloidozu ne postoji ni jedan specifičan klinički niti serološki test!

Histološka dijagnoza

- **Bojenje Kongo crvenim:**
- Zlatni standard za dokaz i dijagnozu amiloidoze
- **Zeleno dvostruko prelamanje u polarizovanom svetlu**



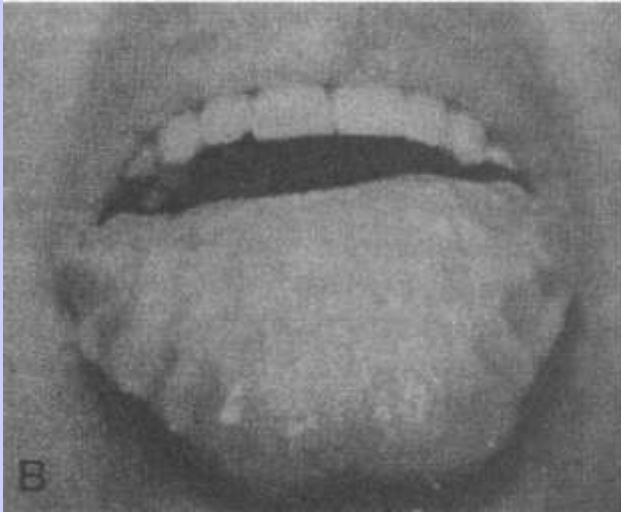
Imunohistologija za klasifikaciju amiloida

- Ispitivanje najčešćih potencijalno sistemskih amiloidoza
- (Antitela protiv amiloida A, lakih lanaca kapa i lambda, beta2 mikroglobulina kao i TTR-a).

Raspodela organa

- Amiloid može da se pojavi u **svakom organu i svakoj vrsti tkiva!**
- Najčešće u bubrezima, srcu, crevu, jetri i autonomnom nervnom sistemu (povremeno u mišićima u obliku miopatije)
- Lokalno ili sistemska pojavljivanje
- Dijagnoza putem biopsije rektuma

Klinička slika amiloidoze



Uvećan jezik



Periorbitalna krvarenja

Karakteristični klinički znaci su retki!

Veoma retko oboljenje
(otprilike 5-13 pacijenata/
1 milion stanovnika) sa
nepoznatim tačnim brojem!



**Rameno
jastuče**

Klinička slika

Simptomi koji ukazuju na amiloidozu

- Nefrotički sindrom
- Hipertrofija miokarda bez arterijalne hipertenzije
- Ortostatska disregulacija i vrtoglavica bez vaskularnih uzroka
- Sindrom karpalnog tunela i monoklonalne gamopatije
- Spontana krvarenja kože
- Periferna neuropatija bez dijabetesa
- Polineuropatija sa brzom progredijencijom
- Hepatomegalija
- Perzistirajuća dijareja

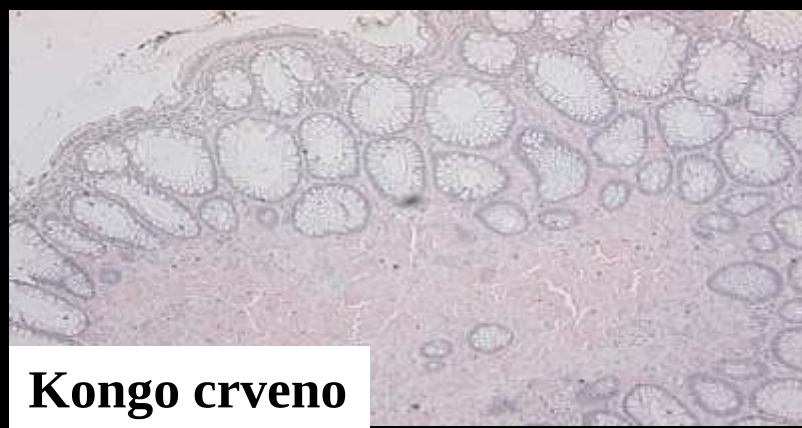
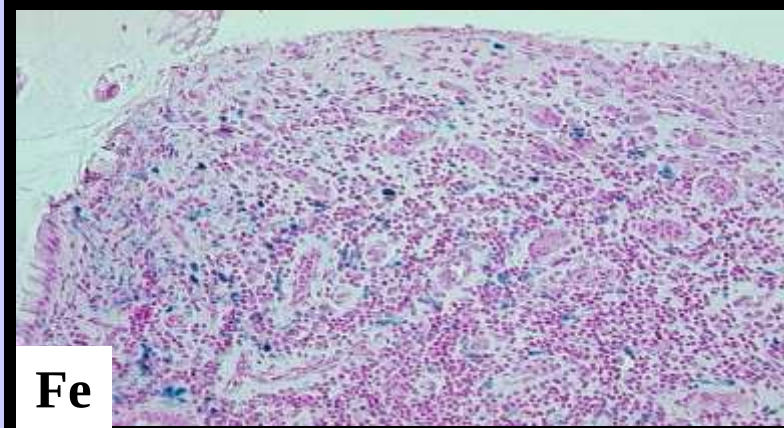
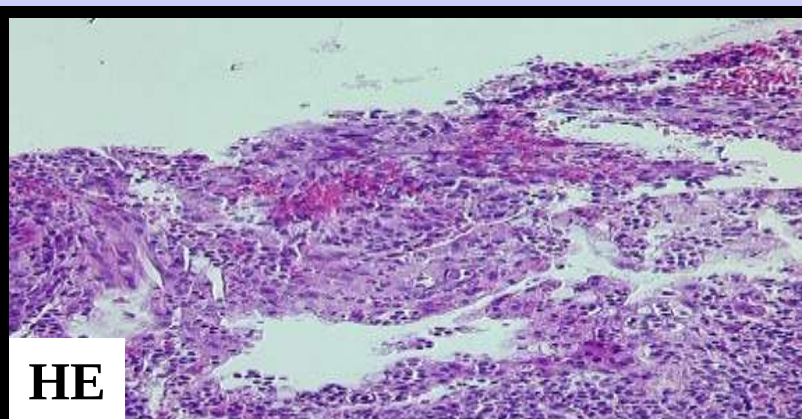
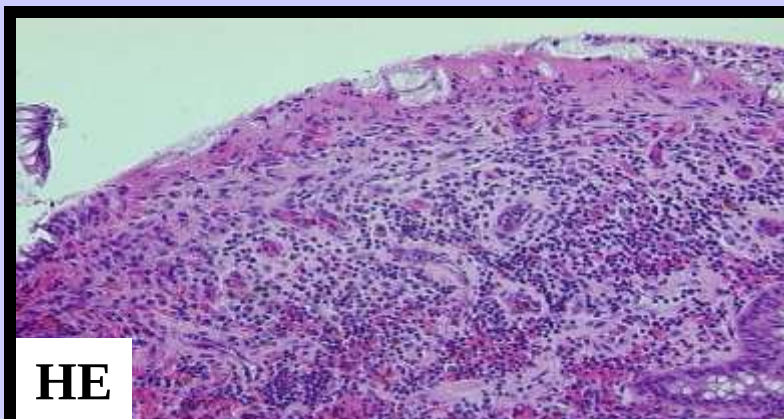
Terapija amiloidoze

- Hemoterapija sa/bez autologne transplantacije koštane srži (zračenje klonalnih ćelija koje stvaraju i sezerniraju prekursor proteine; amiloidoza lakih lanaca)
- Lečenje upalnog osnovnog oboljenja (amiloidoza amiloida A)

2. slučaj

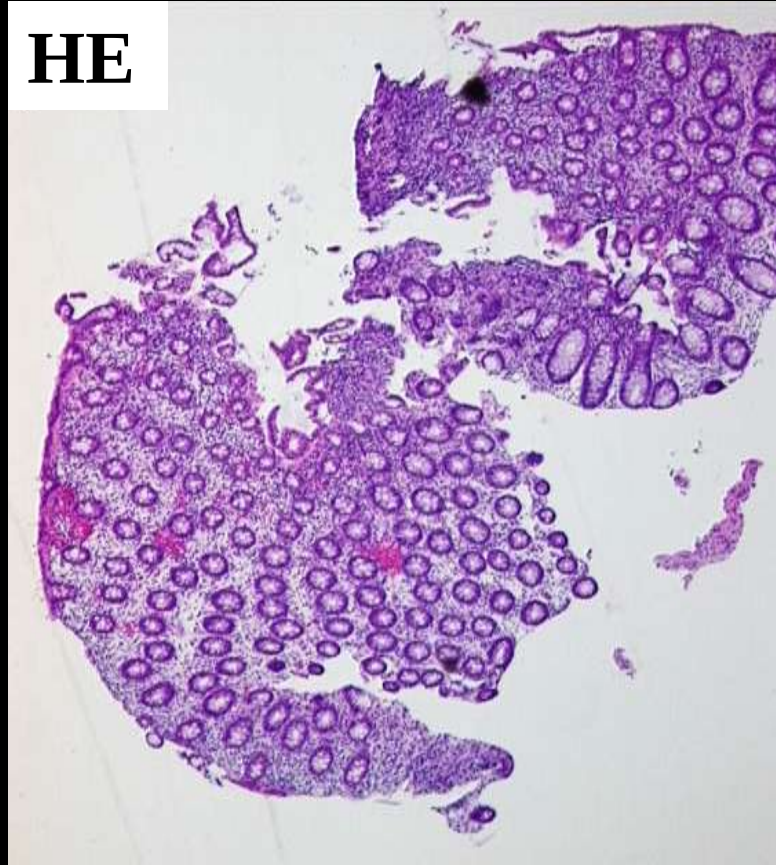
- Klinička slika:
- 56 godišnji pacijent
- Čisto lokalno teška polipoza debelog creva sa znatnim poteškoćama

P 19306-05

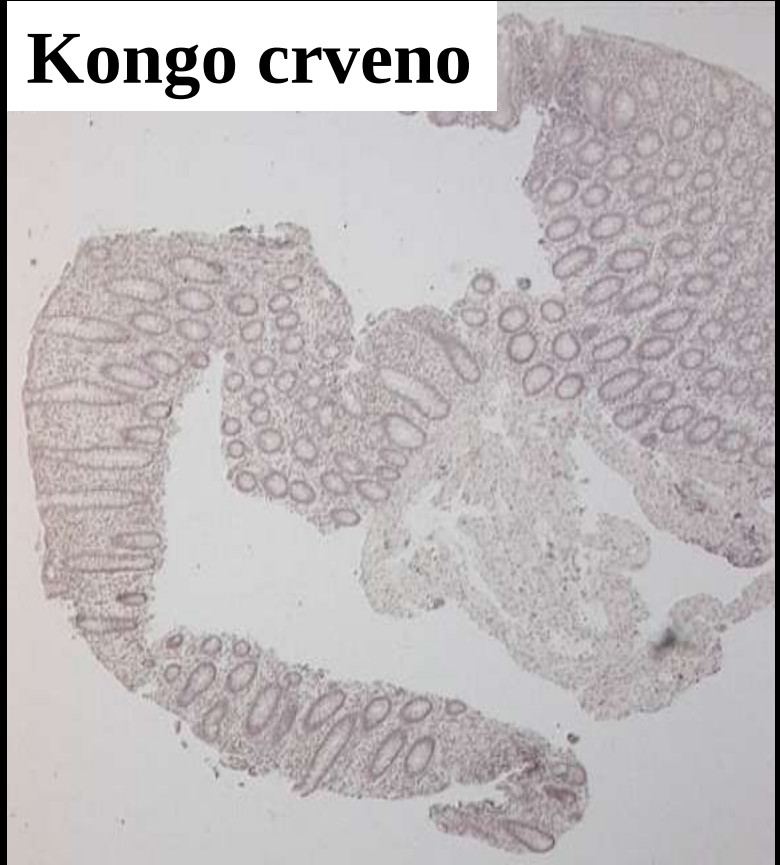


P 13727-06 (colon ascendens)

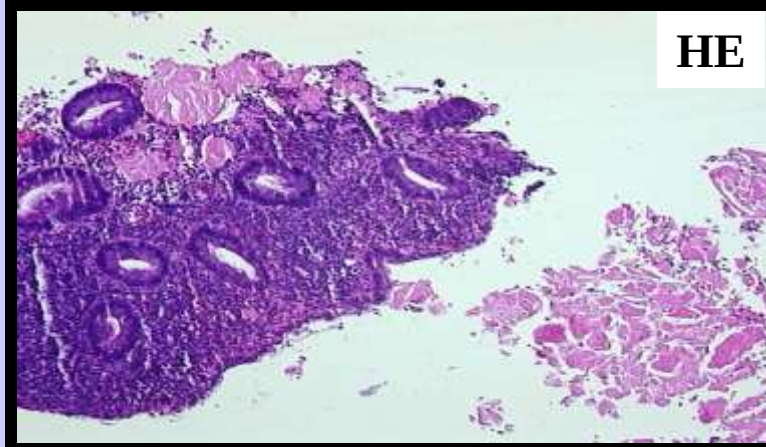
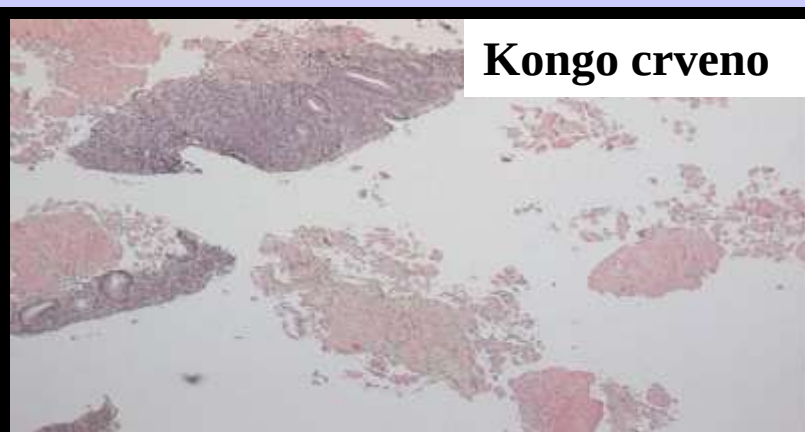
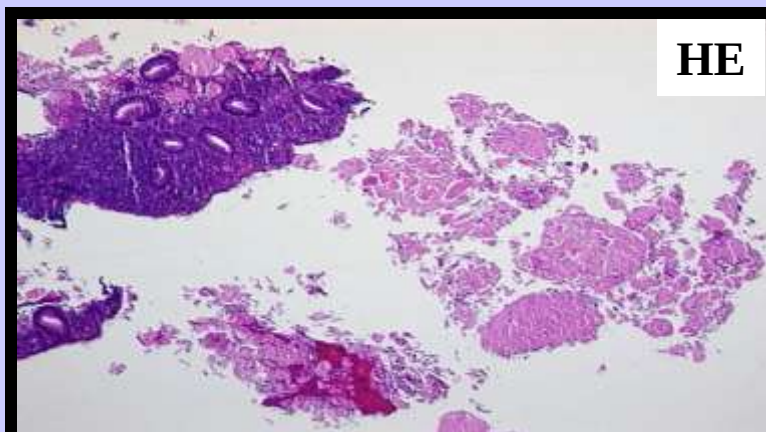
HE



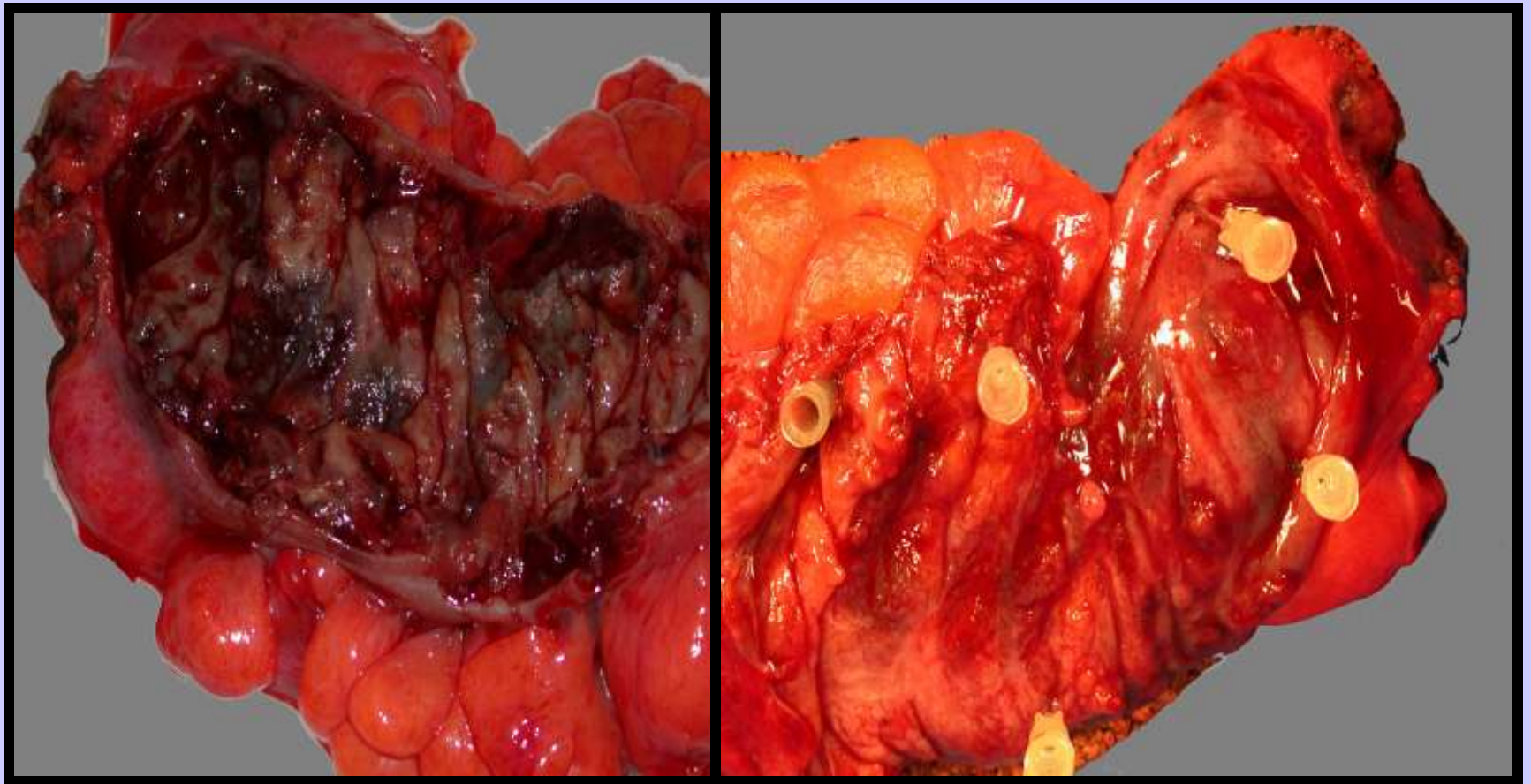
Kongo crveno



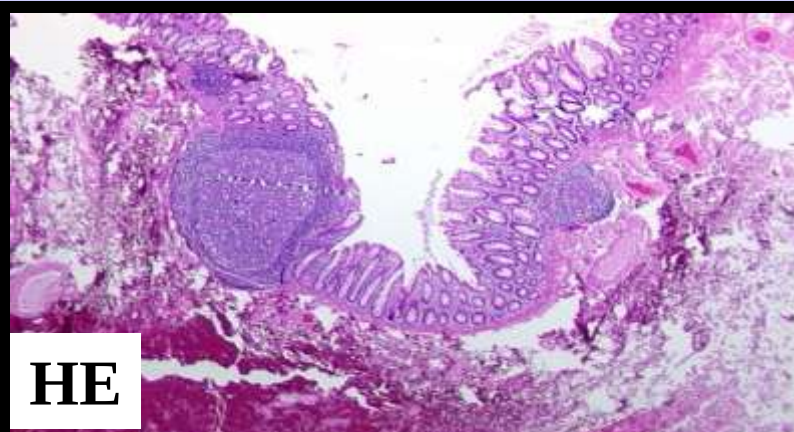
P 13727-06 (rektum)



H 7097-06 (leva hemikolektomija)



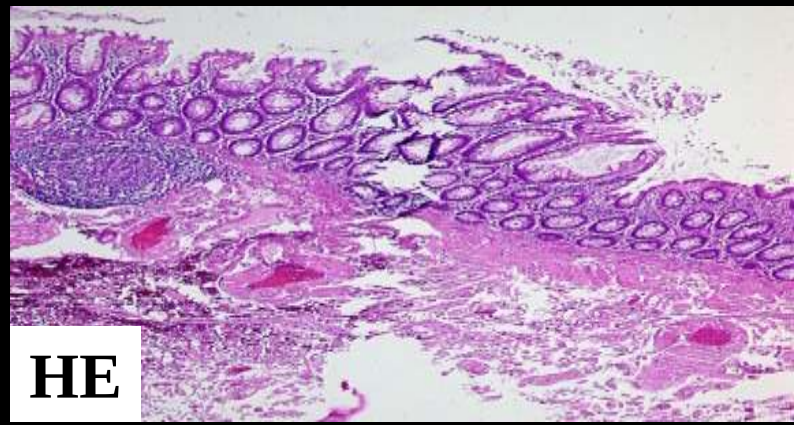
H 7097-06 (leva hemikolektomija)



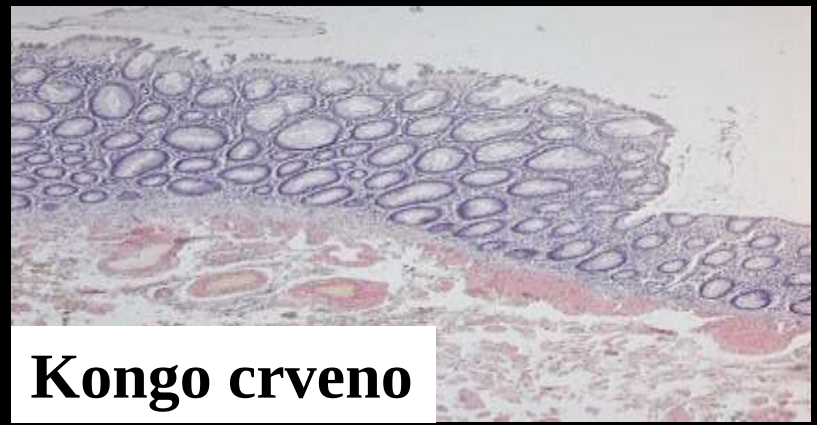
HE



Kongo crveno



HE



Kongo crveno

Lokalni amiloid u obliku tumora „amiloidom“

- Lokalni depozit amiloida na mestu sinteze prekursor proteina (uglavnom amiloidoze lakih lanaca)
- Isključenje (možda takođe ekstramedularnog) plazmocitoma kao i sistemske amiloidoze
- Generalno odlična prognoza uprkos mogućoj lokalnoj sklonosti recidivu

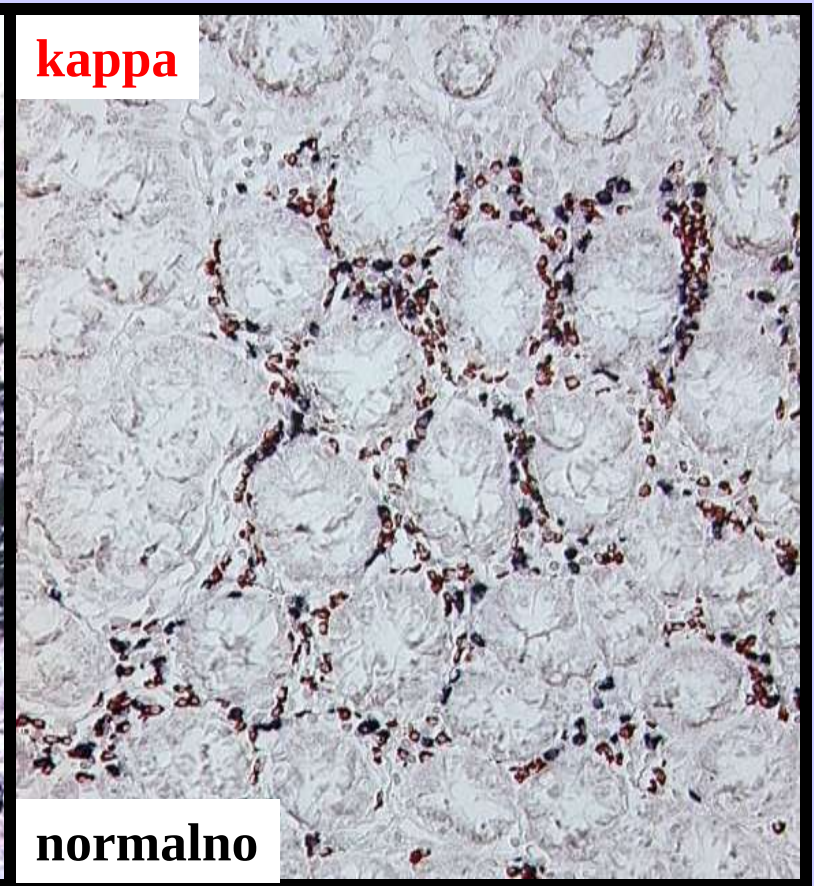
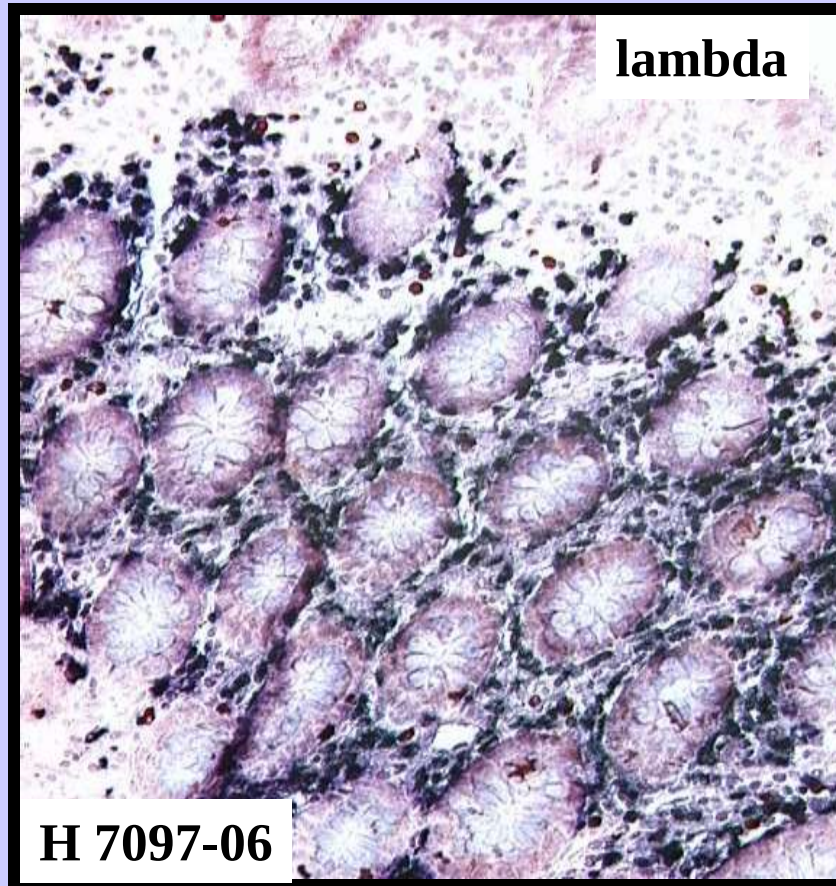
Nastanak amiloida usled „poremećaja imunog sistema“ učestale asocijacije sa

- Neoplazije plazma ćelija
- Stanje posle hronične stimulacije antigena sa formiranjem monoklonalne populacije ćelija npr. kod hronične viralne upale
- Hronična stimulacija imunog sistema: važan faktor formiranja neoplazije plazma ćelija

Lokalni amiloid u obliku tumora kod nedostatka znakova generalizovane amiloidoze

- Moguća objašnjenja:
- Depozit amiloida na (lokalnom) mestu sinteze na osnovu klonalnog oboljenja plazma ćelija
- Amiloidni tumor kao ostatak „izgorele“ lezije plazma ćelija

CISH H 7097-06



Rezime CISH

Monoklonalna reakcija plazma ćelija (lambda) u sluzokoži debelog creva

Kvantitativne odredbe slobodnih monoklonalnih lakih lanaca (kapa i lambda): negativne!

Konačni zaključak: **lokalni problem**, to znači laki lanci se proizvode lokalno i „na licu mesta se prikupljaju“

(Neobična, očigledno lokalna) amiloidoza lakih lanaca (tipa lambda) sa amiloidomom kolona bez znakova generalizacije

Pojava monoklonalne gamopatije

- **Plazmocitom** (medularni i ekstramedularni)
- Mnoštvo **neoplastičnih** (pre svega maligni limfomi sa parcijalnom plazma ćelijskom diferencijacijom) i **reaktivnih limfatičkih proliferacija**

Primarni ekstramedularni plazmocitom

- Retko (3-5% od svih neoplazija plazma ćelija)
- Lokalizacija pre svega u nazofarinksu (80%)
takođe gastrointestinalno
- Klinička slika: polipoidne formacije sklone
ulceraciji
- Bolja prognoza nego kod plazmocitoma (sporije
metastaziranje)

Klonale gamopatije

- Većinom privremena MG bez tendencije za transformaciju u plazmocitom (**benigna gamopatija**).
- Konstantne MG sa neznatnim rizikom transformacije u plazmocitom: **MGUS**
- **Monoklonale gamopatije nejasnog značaja**

MGUS: Monoklonalna gamopatija nejasnog značaja

- Neznatna ekspanzija rezervoara klonalnih plazma ćelija (plazma ćelije u koštanoj srži manje od 10%)
- Transformacija u plazmocitom u 2% slučajeva

Asocijacija MGUS sa mnogim oboljenjima

- Bolesti srca
- Hronično upalna oboljenja
- Karcinomi kolona, dojke, prostate
- Autoimuna oboljenja
- Neurološka oboljenja
- Endokrinološka oboljenja

Zaključak

- Amiloidoza: retka i heterogena grupa oboljenja
- Pravovremena (morfološka) dijagnoza neophodna!
- Imunohistološka tipizacija amiloida preduslov za usmerenu terapiju