

N. Blank ■ S. O. Schönland

A krónikus gyulladás és az AA-amiloidózis

Kommentár: Dr. Bély Miklós

A szisztémás AA-amiloidózis a krónikus gyulladásos betegségek súlyos szövődménye. Fő szervi megnyilvánulása a vese érintettsége. Az AA-amiloidózis szempontjából veszélyeztetett betegeket rendszeresen szűrni kell mikroalbuminúriára. A kezelés célja az akutfázis-reakció hatásos visszaszorítása. A jól beállított vérnyomás és a vesevédő kezelés hozzájárul a veseműködés fenntartásához. Ha az amiloidózis progrediál, dialízis válik szükségessé. Ha az alapbetegséget sikerül kordában tartani, veseátültetés is végezhető.

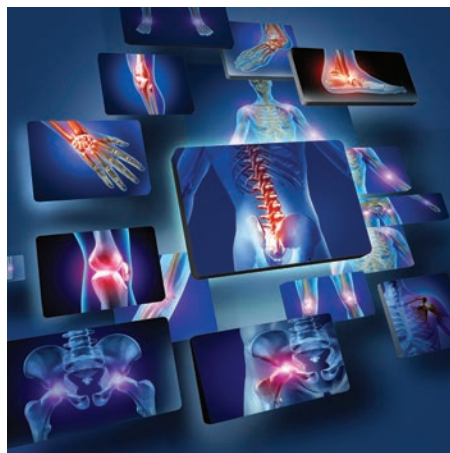
Kulcsszavak: AUTOINFLAMMATORIKUS SZINDRÓMÁK, C-REAKTÍV PROTEIN, NEFRÓZIS SZINDRÓMA, PROTEINÚRIA, REUMATOID ARTRITISZ, SZÉRUMAMILOID-A, VASZKULITISZ

A reumatikus gyulladásos betegségeket a gyakori kiújulás és a tartós gyulladásos aktivitás jellemzi. A C-reaktív protein (CRP) és a szérumamiloid-A (SAA) biomarkerek, a májban interleukin-6 (IL-6) hatására szintetizálódnak, és akutfázis-reakcióban megszorodnak. Heveny gyulladásban az SAA szintje akár ezerszeresére is emelkedhet.²⁵

Az amiloidózisok jellemző vonása, hogy fehérjék rakódnak le a szervek extracelluláris szöveteiben. A fehérjék oldhatatlan fibrillumokat képeznek, amelyeket elektronmikroszkóppal lehet megjeleníteni. Cikkünk írásakor kb. 30 olyan fehérjéről tudunk, amelyből amiloid fibrillum képződhet.²⁰ Az AA-amiloidózis ún. szisztémás amiloidózis: nem azonos a képződés és a raktározás helye. A klinikai lefolyás előterében a vesék érintettsége áll.

Molekuláris mechanizmusok

Az extracelluláris szövetekben az amiloid-A lerakódásának előfehérjéje az SAA. A 104 aminosavból álló fe-



ILLUSZTRÁCIÓ: SHUTTERSTOCK

hérjét többek között a katepszin D és a mátrix-metalloproteázok hasítják.^{23,27} Az AA-fibrillumok nagyrészt az SAA előfehérje 66–76 N-terminális aminosava alkotta peptidekből állnak, hasítatlan SAA-t csak csekély mennyiségben lehet kimutatni közöttük. Az amiloidfibrillumokban a nevüket adó amiloid-A fehérje mellett szérumamiloid-P, glükózaminoglikán és lipidek is találhatóak, amelyek hozzájárulnak a fehérjekomplex stabilizálásához és az enzimes lebontás elleni védelemhez. Az amiloidképződés az

amiloidogén fehérjék aggregálódásával kezdődik, ezt a folyamatot a gyulladt szövetekben uralkodó magas fehérjekoncentráció indítja meg. A hidrofób fehérje-fehérje interakciók, a pH-érték és az ionerősség enyhe ingadozásai elősegítik az aggregációt.^{3,13}

Az SAA korlátozott proteolízise vélhetően döntő hatással bír az SAA-bomlástermékek amiloidogén tulajdonságaira és a béta-lemez struktúra kialakulására, ezzel valószínűleg elősegíti a fibrillumok képződését. A fibrillumok magja azután további SAA fehérjék lerakódásával egyre nő – a folyamat ún. nukleációs-elongációs modellje szerint. A kristályosodási mag felgyorsítja a szövetekben az amiloid lerakódását.¹⁴ Intracellulárisan a monociták is fel tudnak venni amiloidot, és az amiloid kristályosodási magok szállítóiként hozzájárulhatnak a fibrillumok képződésének terjedéséhez.²¹

Az AA-amiloidózis kórismézése

Az esetek több mint 90%-ában az AA amiloidózis első jele a diszkrét glomeruláris proteinúria. A veseműködés ebben a korai szakaszban még többnyire normális.²⁷ Kezelés hiányában a proteinúria nefrózis szindrómába torkollik, amely akár napi 20 g-os fehérjevesztéssel és a terminális veseelégtelenségig fokozódó vesefunkció-beszűküléssel jár. Ennek időbeli lefolyását nem lehet megjósolni, a folyamat hetekig, hónapokig vagy évekig tarthat. Reumatoid artritiszben szenvedő finn betegek boncolási eredményeit elemezve bizonyítani tudták,

hogya a halál időpontjában még a kifejezett amiloidózis is csak a betegek egy részénél volt ismert.¹⁰

A korai diagnózis érdekében ismételt vizsgálatokat kell végezni mikroalbuminúria irányában.²⁴ A mikroalbuminúria igazolása után szövettani vizsgálatra van szükség az amiloidlerakódás kimutatására. A szövetekben lerakódott amiloid kimutatására első lépésként a szubkután zsírszövetből szokás aspirációs mintát venni.²⁸ Gyakorlott kezekben ennek a módszernek nagy az érzékenysége, 90% felett van a specificitása, és véralvadásgátló kezelés mellett is alkalmazható.^{8,26} Az amiloidlerakódások kimutatása kongóvörös festéssel történhet. A fluoreszcens mikroszkópos képen a kongóvörös festés jellegzetes almazöld fluoreszcenciát ad, amely polarizációs szűrő alatt kettős törést mutat.

Amikor a szövetmintát a patológushoz küldjük, jelezni kell, hogy az amiloidózis elkülönítő kóris-mézése céljából kérjük a vizsgálatot, mert a kongóvörös festést csak ebben a speciális esetben végzik el. A szokásos festési eljárásokkal még a masszív amiloidlerakódások amorf extracelluláris képletekként jelennek meg, amelyek többnyire figyelmet sem érdemelnek. Csak kongóvörös festéssel lehet felismerni a diszkrét amiloidlerakódások almazöld fluoreszcenciáját. A továbbiakban az amiloidlerakódásokat a leggyakoribb amiloidképző fehérjék (AA, immunoglobulin könnyű láncok, transztiretin) elleni monoklonális ellenanyagok immunhisztokémiai kimutatásával jellemzik.^{12,19} A szubkután zsírszövet aspirációs mintájából készült kenetből gyakran nem lehet tipizálni az amiloidot. Ilyen esetekben vese-, bőr-, végbél- vagy nyombélbiopsziát kell végezni, a mélyebben fekvő ereket is

1. táblázat. AA-amiloidózishoz vezető gyulladásos betegségek és egyéb tényezők

Ízületi gyulladások

Reumatoid artritisz
Juvenilis idiopátiás artritisz
Arthritis psoriatica
Spondylitis ankylopoetica
Felnőttkori Still-betegség

Szisztémás érgyulladások

Óriássejtes arteritisz
Takayasu-arteritisz
Aortitisz
Polymyalgia rheumatica
Behçet-kór
Reumatoid vaszkulitisz

Autoinflammatorikus szindrómák

Familiális mediterrán láz
Familiális hidegurtikária
Muckle–Wells-szindróma
CINCA-NOMID szindróma
Hiper-IgD szindróma
TNFR-asszociált periodikus szindróma
Differenciálatlan autoinflammatorikus szindrómák

Rosszindulatú betegségek

Hodgkin-limfóma
Castleman-betegség
Hajas sejtes leukémia
Vesesejt-karcinóma
Tüdő-, bél-adenokarcinóma

Krónikus fertőzések

Oszteomielitisz
Ulcus decubitale
Ulcus cruris
Tuberkulózis
Krónikus pielonefritisz
Hepatitisz B és C

Gyulladásos tüdőbetegségek

Bronchiektáziák
Szarkoidózis
Mukoviszcidózis
Intersticiális pneumóniák

Gyulladásos bélbetegségek

Crohn-betegség
Colitis ulcerosa
Whipple-kór

Immundefektusok

Antitesthiányos szindróma
Celluláris immundefektusok
Ciklikus neutrociropénia
HIV-fertőzés, AIDS

Amiloidózisra hajlamosító tényezők

Intravénás kábítószer-használat
Bél-bypass műtétek
Paraplégia, tetraplégia
Acne inversa
Epidermolysis bullosa

érintve, mert az amiloid túlnyomórészt a kis artériák körül rakódik le.

Az amiloidózisban szenvedő betegeken echokardiográfiát is kell végezni, figyelve a septum-hipertrófia és a diasztolés relaxációs zavar esetleges jeleire. Rosszabb a kórjólata az amiloidózisnak, ha szívelégtelenség társul hozzá.

Kockázati tényezők

Minden krónikus gyulladásos betegség vezethet amiloidózishoz hónapok vagy évek alatt (1. táblázat). Vannak azonban olyan esetek is, amikor nem találunk reumatikus, fertőzőes vagy malignus betegséget a háttérben, ilyen-

kor idiopátiás AA-amiloidózisról beszélünk.¹¹ A korán kezdődő betegség, a hosszú lefolyás, az SAA (és CRP) jelentősen megemelkedett szérumértékei és az idősebb kor föltehetően elősegítik a reaktív AA-amiloidózis kialakulását.¹⁷

Újabban azonosított betegcsoport az autoinflammatorikus szindróma (AIS). Az AIS esetében a bizonyos fehérjék (pl. MEPV, NLRP3, MVK, TNFRSF1A) génjében bekövetkező pontmutációk krónikus vagy intermittáló szisztémás gyulladásához vezetnek, amit klinikailag láz, hasfájás, ízületi fájdalom, izomfájdalom, fejfájás és kiütés jellemez. A heveny fellángolások alatt a CRP és az SAA

szintje nagymértékben megemelkedik. Az érintett családokban az amiloidózis kockázata nagy (20–50%). Familiáris mediterrán láz (mediterranean fever, MEFV) esetén az *MEFV* gén 10-es exonjában a homozigóta Met-694-Val aminosavcsere súlyos kórfolyással és jelentősen megnövekedett, 20–30%-os amiloidóziskockázattal társul.²

TNF-receptor-asszociált periodikus szindrómában (TRAPS) és több kriopirinasszociált periodikus szindrómában (CAPS) tartósan magas és a tünetek fellángolása alatt tovább emelkedik a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek szintje. A gyulladáshoz kapcsolódó betegségekben az *MEFV/NLRP3* vagy a *TNFRSF1A* gén további mutációi a gyulladáshoz kapcsolódó aktivitás nagymértékű fokozódásához és amiloidózis kialakulásához vezethetnek.¹ Ezenkívül további moduláló tényezők is szerepet játszhatnak valamennyi gyulladáshoz kapcsolódó betegségben. Az SAA fehérje génjének polimorfizmusa következtében az SAA fehérjében az 52-es és 57-es pozícióban a valin és az alanin különböző kombinációi lehetnek jelen. A fehérje különféle változatainak neve SAA1 α (SAA1.1), SAA1 β (SAA1.3) és SAA1 γ (SAA1.5). A kaukázusi rasszban az SAA1 α/α genotípus az AA-amiloidózis háromszoros–hétszeres kockázatával társul.^{6,27} Ez a kockázati tényező olyan súlytal bírhat, hogy gyulladáshoz kapcsolódó alapbetegség nélkül is hozzájárulhat az idiopátiás AA-amiloidózis kialakulásához.

Az amiloidózis kórjólata

Tünetekben megnyilvánuló vesebetegség kialakulásakor a gyulladáshoz kapcsolódó alapbetegség hatásos kontrollja kötelező, mert a vesebetegség kórjólata és a túlélés korrelál a szérums SAA-koncentrációjával.¹¹ Már az SAA csekély növekedése is ötszörösére növeli a ha-

lálózás kockázatát. Normális SAA-koncentráció mellett jódt-123 izotóppal jelzett szérumsamiloid-P- (SAP-) vel végzett szcintigráfiával megfigyelhető volt az amiloidlerakódások visszafejlődése.¹¹ A terminális veseelégtelenségben szenvedő betegek kórjólata rossz, a dialízisre szoruló betegek átlagos túlélési ideje 2-3 év.^{4,9,11} Haláluk legfőbb okai: szívelégtelenség, hirtelen szívhalál, gasztrointesztinális vérzések, perforációk és szepszis fertőzések, amelyeket a kardiális érintettség és a gyomor-bél traktusban zajló amiloidózis idéz elő.

Az amiloidózis kezelése

A terápia a gyulladáshoz kapcsolódó alapbetegség kezeléséből áll, célja a humorális gyulladáshoz kapcsolódó reakciók gyors és hatékony elnyomása.¹⁶ A CRP (és/vagy SAA) szérumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, ezeknek a referenciatartományban kell lenniük. A gyulladás hetekig vagy hónapokig tartó sikeres kontrollja után, újabb fellángolás vagy fertőzés miatt az amiloidózis gyors ütemben súlyosbodhat,¹⁶ mivel a már létező amiloidlerakódások elősegítik a további lerakódást.¹¹ Az amiloidlerakódások SAP-szcintigráfiával dokumentált lebomlása rendszerint több évig tart, és e folyamatnak előfeltétele a szerológiai gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek tartós szuppressziója.¹¹ A reumatikus betegségekben ehhez rendszerint TNF- α ,¹⁵ IL-1 β ²² vagy IL-6-receptor elleni¹⁸ monoklonális ellenanyagokra vagy citokingátló receptorstruktúrákra van szükség. A gyógyszer kiválasztása az alapbetegséghez, a gyógyszer fertőzésekkel és mellékhatásokkal kapcsolatos kockázati profiljához, valamint a gyulladás kontrollálásának tényleges hatékonyságához igazodik. Néhány esetben az említett biológiai szerek mellett olyan kiegészítő

gyógyszereket alkalmazhatunk, mint a methotrexat, a leflunomid, az azathioprin vagy a mikofenolát-mofetil, a CRP- és az SAA-emelkedés visszaszorítása érdekében.

A familiáris mediterrán lázat feltétlenül colchicinnel kell kezelni. Ez az esetek 90%-ában legalább részlegesen hatásos: csökkenti a fellángolások gyakoriságát és intenzitását. A többi autoinflammatorikus vagy reumatikus betegségben azonban a colchicin hatástalan. Az összes autoinflammatorikus betegségben alkalmazhatók az IL-1 β ellen ható gyógyszerek. A canakinumab az IL-1 β ellen ható monoklonális ellenanyag, használata CAPS esetén engedélyezett. Az anakinra rekombináns IL-1-receptor-antagonista, és szintén az autoinflammatorikus betegségekben hatásos.

A gyulladáshoz kapcsolódó visszaszorításán túl a vérnyomást a normális tartomány alsó sávjába kell beállítani, hogy elkerüljük a szív- és veseműködés további károsodását. Az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB) hozzájárulhatnak a proteinúria csökkentéséhez. Terminális veseelégtelenségben fontos lehetőség a veseátültetés. Ennek előfeltétele a gyulladáshoz kapcsolódó alapbetegség kontrollálása és a jó szívműködés. A szív nyilvánvaló tünetekkel járó AA-amiloidózisa a rossz kórjólata miatt az önmagában végzett veseátültetés relatív ellenjavallata.

Az új terápiás stratégiák az amiloidlerakódások felszívódását célozzák meg. Az erősen negatív töltésű eprodisat gátolja a glükózaminoglikánok és az SAA kölcsönhatását, ezzel a komplexet lényegesen oldékonyabbá teszi.⁷ Ez a gyógyszer mai tudásunk szerint csak a még jó veseműködésű betegeknek használható. Folyamatban van az eprodisat újabb III. fázisú vizsgálata, a gyógyszert még nem törzskönyvezték.

Főbb gyakorlati következtetések

A veszélyeztetett betegeket mikroalbuminúria és proteinúria irányában rendszeresen vizsgálni kell.

Az AA-amiloidózis kórismézéséhez kongóvörös festésre és immunhisztokémiai festésre van szükség.

A terápia a gyulladáshoz alapbetegség kezeléséből áll. Ehhez általában TNF- α , IL-1 β vagy IL-6 ellenható gyógyszere van szükség.

A kezelés célja a szérumamiloid-A és a C-reaktív protein szérumszintjének normalizálása.

Egy másik stratégia a SAP gátlására irányul. A SAP az összes amiloidlerakódás összetevője, és hozzájárul a komplex stabilizálásához és a proteolízis elleni védelméhez. A karboxi-pirrolidin-hexanonil-pirrolidin-karboxilsav (CPHPC) depletálja a keringő SAP-ot. A már megkötött SAP-ot monoklonális ellenanyag segítségével lehet eltávolítani.⁵ Az amiloid eltávolítását egereken meggyőzően bizonyították, emberi alkalmazással még nem próbálkoztak.

Az epigallokatekin-3-gallátot (EGCG-t) zöld teából vonják ki vagy szintetikusán állítják elő. Az EGCG a könnyűlánc-amiloidózis egyes esetében stabilizálni tudta a betegséget, tanulmányozása folyamatban van. Nincs tudomásunk róla, hogy az EGCG hatásos-e AA-amiloidózisban is.

Összegzés

Az AA-amiloidózis krónikus gyulladáshoz társuló, súlyos betegség. Előterében a vesék érintettsége áll. A kockázati tényezőkkel terhelt betegeket mikroalbuminúria irányában rendszeresen vizsgálni kell. Az eredményes kezelés feltétele a humorális gyulladáshoz reakció hatékony kontrollja. A vérnyomás beállítása és más vesevédő intézkedések is hozzájárulnak a vese-funkció megőrzéséhez. Az amiloidózis súlyosbodása vesepótló kezelést tehet szükségessé, kézben tartott alapbetegség mellett veséátültetés végezhető.

Nyilatkozat. A szerzők az anakinrával kapcsolatos kutatásaikhoz támogatást kaptak a SOBI Pharma cégtől.

CHRONISCHE ENTZÜNDUNG UND AA-AMYLOIDOSE • VOL 138 / NO 37 / 2013 / DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Levelezési cím: norbert.blank@med.uni-heidelberg.de

Irodalom:

1. Aganna E, Hawkins PN, Ozen S, et al. Allelic variants in genes associated with hereditary periodic fever syndromes as susceptibility factors for reactive systemic AA amyloidosis. *Genes Immun* 2004;5:289–293
2. Akpolat T, Özkaya O, Özen S. Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients. *Gene* 2012;492:285–289
3. Bellotti V, Chiti F. Amyloidogenesis in its biological environment: challenging a fundamental issue in protein misfolding diseases. *Curr Opin Struct Biol* 2008;18:771–779
4. Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M, et al. Renal involvement in systemic amyloidosis: an Italian collaborative study on survival and renal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:941–951
5. Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC, et al. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature* 2010;468:93–97
6. Booth DR, Booth SE, Gillmore JD, et al. SAA1 alleles as risk factors in reactive systemic AA amyloidosis. *Amyloid* 1998;5:262–265
7. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, et al. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2349–2360
8. Hazenberg BP, Bijzet J, Limburg PC, et al. Diagnostic performance of amyloid A protein quantification in fat tissue of patients with clinical AA amyloidosis. *Amyloid* 2007;14:133–140
9. Immonen K, Finne P, Hakala M, et al. No improvement in survival of patients with amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases – data from the Finnish national registry for kidney diseases. *J Rheumatol* 2008;35:1334–1338
10. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, et al. Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2008;15:262–268
11. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2361–2371

12. Linke RP, Oos R, Wiegel NM, et al. Classification of amyloidosis: misdiagnosing by way of incomplete immunohistochemistry and how to prevent it. *Acta Histochem* 2006;108:197–208
13. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583–596
14. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011;29:1924–1933
15. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, et al. Effectiveness of etanercept vs cyclophosphamide as treatment for patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012;51:2064–2069
16. Obici L, Merlini G. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13580
17. Okuda Y, Yamada T, Matsuura M, et al. Ageing: a risk factor for amyloid A amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2011;18:108–111
18. Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2013; Mar 5. [Epub ahead of print].
19. Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood* 2012;119:488–493
20. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2012;19:167–170
21. Sponarova J, Nyström SN, Westermark GT. AA-amyloidosis can be transferred by peripheral blood monocytes. *PLoS One* 2008;3:e3308
22. Stankovic Stojanovic K, Delmas Y, Torres PU, et al. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1898–1901
23. Stix B, Kähne T, Sletten K, et al. Proteolysis of AA amyloid fibril proteins by matrix metalloproteinases-1, -2, and -3. *Am J Pathol* 2001;159:561–570
24. Tishko AN, Lapin SV, Vavilova TV, et al. Early diagnostics of kidney damage in longstanding rheumatoid arthritis and amyloidosis. *Amyloid* 2011;18S1:217–218
25. Uhlar CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute phase reactant. *Eur J Biochem* 1999;265:501–523
26. van Gameren II, Hazenberg BP, Bijzet J, et al. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006;54:2015–2021
27. van der Hilst JC. Recent insights into the pathogenesis of type AA amyloidosis. *Scientific World Journal* 2011;11:641–650
28. Westermark P, Stenkvist B. A new method for the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med* 1973;132:522–523

Kommentár

A krónikus gyulladás és az AA-amiloidózis

Dr. Norbert Blank összefoglaló munkája valamennyi orvosnak (sőt laikusoknak is) ajánlható, fontos közlemény, a napi orvosi gyakorlat szempontjából is jól összegzi mai tudásunkat. Megjegyzéseimmel nem a munka érdemi állításait vitatom (ezekkel néhány kivételtől eltekintve egyetértek), hanem saját tapasztalatainkat hozzáfűzve a dolgozat megállapításaihoz inkább csak árnyalni kívánom azokat.

Patológia, kórélettan

A szerző azon megállapításához, hogy a fehérjék oldhatatlan rostocskákat képeznek, amelyeket elektronmikroszkópos eljárásokkal lehet megjeleníteni, hazai fórumon feltétlenül hozzá kell fűzni, hogy az amiloidot az 1940-es évek végéig egynemű lerakódásnak tartották. A század nagy magyar patológusa, Romhányi György azt észlelte, hogy a kongóvörössel festett metszeteken az amiloidnak polarizált fényben almazöld színben mutatkozó kettőstörése van. A kettőstörés pedig feltétlenül arra utal, hogy az amiloid nem homogén anyag, hanem rendezett szerkezetű kell hogy legyen.¹ Az amiloidot elektronmikroszkóppal vizsgálva ezt a rendezett rostos struktúrát írta le – ismereteink szerint először – Alan S. Cohen reumatológus professzor, az amiloidkutatás „nagy öregje”, a nemzetközi amiloidtársaság emblemikus alakja, kutatásszervező, az *Amyloid Journal* alapítója és első főszerkesztője, továbbá számos, amiloidózissal kapcsolatos könyv és dolgozat szerzője.²

Dolgozatában a szerző leszögezi, hogy az AA-rostocskák nagyrészt

az SAA előfehérje 66–76 N-terminális aminosavából állnak, és hasítatlan SAA-t csak csekély mennyiségben lehet kimutatni az amiloidfibrillumokban. Saját elektronmikroszkópos vizsgálataink is ezt a tételt igazolják. Nevezetesen, a lerakódott amiloid a korai stádiumban hosszabb, lazán rendezett rostokat tartalmaz, melyek



Dr. Bély Miklós egyetemi magántanár
Budai Irgalmasrendi Kórház, Patológiai Osztály

idővel töredezetté válnak, és összetömrült lerakódást mutatnak. A korai stádiumra jellemző – kevés, lazán rendezett amiloidrostot tartalmazó (könnyebben lebontható-oldható) – és a késői stádiumra jellemző – töredezett, tömrült szerkezetű (ellenálló, nehezen oldódó) – lerakódások különbözősége eredményezheti azt, hogy a kezelés sikerét nagymértékben meghatározza az amiloidózis stádiuma, azaz hogy mikor ismerik fel a betegséget (1. és 2. ábra).

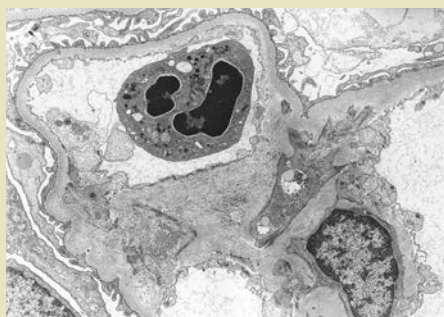
Szerző irodalmi adataira hivatkozva megállapítja, hogy a monociták fel tudnak venni amiloidot, és az amiloid kristályosodási csíra szállítójaként hozzájárulhatnak ahhoz, hogy az továbbterjedjen a szervezetben. Nem kétséges, hogy a makrofágok képesek az amiloid A fehérje felvételére, és azt

szállítani is tudják. Véleményem szerint a testszerte megfigyelhető (szisztémás) amiloidlerakódást azonban alapvetően nem ez, hanem a vérkeringés okozza. A májban szintetizált és a véráramba került szérumamiloid A (SAA) a perctérfogatnak és a célszervek tömegének megfelelően jelenik meg és rakódik le a szervek különböző szöveti struktúráin.³ (Egyébként az AA-amiloidózishoz hasonlóan minden olyan amiloidózis, ahol az előfehérjék bekerülnek a keringésbe, szisztémás megjelenést mutat.) Szintén megfigyelhető, hogy a különböző típusú amiloidlerakódások többé-kevésbé szövetbarátok, körülöttük a falósejtek aktivitása eltérő. Immunglobulin könnyű lánc eredetű (AL- λ , - κ) vagy hemodialízis során megfigyelhető, β_2 -mikroglobulin (A β 2M) típusú lerakódások környezetében a fagocitaaktivitás sokkal kifejezettebb az amiloid A (AA) lerakódásokhoz képest.

Diagnosztika

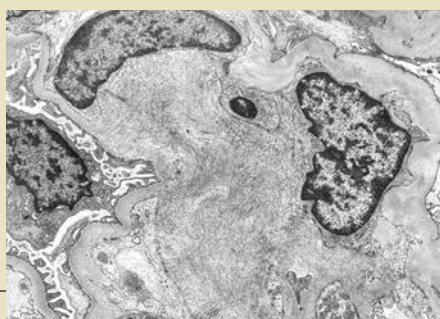
A gyakorló orvos számára rendkívül fontosak a dolgozatnak az AA-amiloidózis kórismézésére vonatkozó megállapításai. Saját adataink is alátámasztják, hogy az AA-amiloidózis korai klinikai jele a mikroalbuminúria.

Az Országos Reuma és Fizioterápiás Intézetben húsz év alatt 161, reumatoid artritiszben szenvedő beteg hunyt el, közülük 34 betegnek volt szövettanilag igazolható szisztémás AA-amiloidózis. Az amiloidos betegek gyakran vérszegények voltak alacsony hemoglobinnérettel, veseműködésük beszűkült (emelkedett karbamid- és kreatininszint, gyakori proteinúria). Az amiloidos és a nem amiloidos betegek laboratóriumi rutinértékeiben talált szignifikáns különbségeket az 1. táblázatban foglaltuk össze.



1. ábra. Reumatoid artritisz, vese, AA-amiloidózis (korai stádium), glomerulusrészlet. A kapillárisok közötti mezangiális térben lazán rendezett amiloid A rostok figyelhetők meg (a jól azonosítható bazális lamina segít a tájékozódásban). Eredeti nagyítás: 3300×

2. ábra. Reumatoid artritisz, vese, AA-amiloidózis (előrehaladott stádium), glomerulusrészlet. A kapillárisok közötti mezangiális térben nagyobb tömegű, töredezett, illetve tömörült amiloid A lerakódás mutatkozik. Eredeti nagyítás: 3300×



A szérum magas kálium- és diasztázértékei (az emelkedett kreatininszint, illetve a proteinúria mellett) arra utalnak, hogy az amiloidózis súlyos; szövettanilag számos szervet érintő, masszív amiloid A lerakódás volt igazolható (2. táblázat).

Ha az emelkedett szérumkreatininszintet, illetve a fokozott fehérjeürítést (klinikai aktivitással, szepszis szövődménnyel stb. nem magyarázható) nagyfokú süllyedés kíséri, súlyos veseamiloidózissal kell számolni. Szövettanilag masszív, végstádiumú veseamiloidózis volt megfigyelhető. Ebben a stádiumban az életkilátások rossznak bizonyultak (3. táblázat).

A szerzőnek azt az ajánlását, hogy a szövetekben lerakódott amiloid kimutatására első lépésként a szubkután zsírszövetből érdemes aspirációs mintát venni, saját anyagunkon nem tudjuk megerősíteni. Említettük, hogy fel fogásunk szerint a májban termelődő SAA a vérkeringés révén – a vér-agy gáttal védett agy kivételével – az egész szervezetben szétterjed. A szövettanilag kimutatható amiloid A lerakódás azonban nem egyidejűleg jelentkezik

valamennyi szervben. Legkorábban a leggyakrabban érintett gyomor-bél huzamban mutatható ki az amiloid. Az amiloidos betegek bőréből, bőr alatti zsír- és kötőszövetéből öt helyről vett mintákban (mindkét oldali alkar, lábszár, illetve hasfali zsírszövet) csak az esetek 25%-ában találtunk amiloid A lerakódást (3. ábra). Tekintettel arra, hogy a gyomor-bél huzam valamelyik szakasza minden esetben érintett (100%), sokak szerint mintavételre AA-amiloidózis gyanúja esetén legin-

kább a szájnyalkehártya vagy a rectum biopsziája ajánlható.⁵

Újabb vizsgálataink szerint a prosztata vagy a here biopsziája is nagyon alkalmas az amiloidózis korai kimutatására. A 30 év alatt elhunyt 234 RA-beteg között 48 szisztémás AA-amiloidózis fordult elő, közülük tízen voltak férfiak. Urogenitális anyagukat feldolgozva azt találtuk, hogy – a gyakran érintett vese (91%) mellett – a here (100%) és a dűlmirigy (85,7%) is viszonylag gyakran és masszívan érintett. Így – szisztémás amiloidózis gyanúja esetén – az e szervekből való mintavétel is sikerrel kecsegtet. (Tekintettel arra, hogy csak a tíz amiloidos férfi beteg hat heréje és hét dűlmirigye volt elérhető, ezt az adatot célszerű nagyobb anyagon megerősíteni.) Minden körülmények között vállalható az a megállapítás, hogy amiloidózis gyanúja esetén – különösen a nagy kockázatú betegcsoportokban – indokolt minden elérhető szervet és szövetet vizsgálni, függetlenül attól, hogy milyen célból történt pl. a mintavétel vagy a műtét.

Az amiloid A lerakódás gyakoriságát és masszivitását a 3. ábrán foglal-

1. táblázat. Szignifikáns különbségek az amiloidos és nem amiloidos betegeink laboratóriumi értékei között

	AA amiloidózissal, n=34	AA amiloidózis nélkül, n=127	p-érték
Vörösvérsejtszám (T/l)	3,54 ± 0,64	3,87 ± 0,69	<0,03
Hemoglobin (g/dl)	7,31 ± 2,38	8,53 ± 2,49	<0,03
Alfa ₂ -globulin (%)	14,75 ± 3,64	13,13 ± 3,15	<0,05
Ureanitrogén (BUN, mmol/l)	17,28 ± 16,03	9,70 ± 6,65	<0,04
Kreatinin (μmol/l)	191,61 ± 148,72	95,72 ± 47,96	<0,008
Szérum K (mmol/l)	4,84 ± 0,79	4,58 ± 3,24	<0,0005
Szérum-Na (mmol/l)	137,85 ± 4,93	140,60 ± 4,17	<0,009
Proteinúria (0–4+)	1,90 ± 1,53	0,82 ± 0,96	<0,002

2. táblázat. Egyes laboratóriumi értékek összefüggése a betegeinknél talált amiloidlerakódás súlyosságával

	Súlyos AA amiloidózis (≥ 1), n = 13	Mérsékelt AA amiloidózis (< 1), n = 21	p-érték
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	280,30 \pm 155,19	144,66 \pm 121,28	<0,025
Szérum-K (mmol/l)	5,57 \pm 0,64	4,54 \pm 0,64	<0,025
Proteinúria (0–4+)	3,20 \pm 0,97	1,25 \pm 1,33	<0,05
Diasztáz (E/l)	641,33 \pm 357,51	182,83 \pm 50,46	<0,02

Megjegyzés. Az amiloidózis súlyosságát szemiobjektív módszerrel, az érintett szöveti struktúrák száma alapján (0–3 fokozatú skálán) határoztuk meg*

3. táblázat. Egyes laboratóriumi értékek összefüggése a betegeink veséjében talált amiloidlerakódás súlyosságával

	Súlyos AA vese-amiloidózis (≥ 1), n = 14	Mérsékelt AA vese-amiloidózis (< 1), n = 20	p-érték
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	281,51 \pm 155,93	101,71 \pm 61,29	<0,005
Proteinúria (0–4+)	2,86 \pm 1,24	0,93 \pm 0,83	<0,001
Vérsüllyedés (mm/óra)	82,93 \pm 38,01	62,80 \pm 24,49	<0,05

Megjegyzés. Az amiloidózis súlyosságát szemiobjektív módszerrel, az érintett szöveti struktúrák száma alapján (0–3 fokozatú skálán) határoztuk meg*

tuk össze. A megfigyelhető gyakoriság és a lerakódott amiloid mennyisége közel párhuzamosan változik.

Ahogy a szerző mondja, amiloidózisban célszerű az echokardiográfiát is elvégezni, hiszen a szív nemcsak gyakran, de viszonylag masszívan is érintett; pumpafunkciója echokardiográfiával láthatóan csökkenhet.

Látzólagos és tényleges gyakoriság

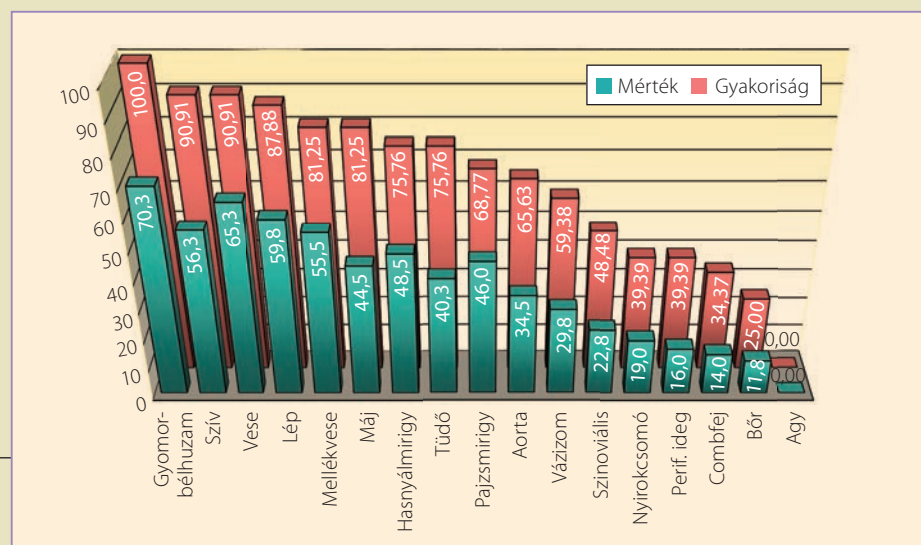
A szerző felsorolja azokat a megbetegedéseket, amelyek gyakran szövődnek AA amiloidózissal. Az említett megbetegedésekhez társuló amiloidózis előfordulási gyakorisá-

ga azonban nagy különbségeket mutat. RA-s boncolási anyagunkban az amiloidózis gyakorisága pl. 21,1% (34/161), illetve 20,5% (48/234) volt. Szisztémás lupus erythematosesben

elhunyt 52 beteg boncolási anyagában három (5,8%), arthritis psoriaticában elhunyt 12 beteg boncolási anyagában két (16,6%), progresszív szisztémás szklerózisban elhunyt 11 beteg boncolási anyagában egy (9,1%) szisztémás amiloidózist találtunk (adataink a biológiai terápiát megelőző időszakra vonatkoznak, illetve az elhunyt betegek boncolási anyagának részletes, nemegyszer 50–100 szövetmintára kiterjedő elemzésén alapulnak).

A felsorolt megbetegedések kockázatának megítélését az is nehezíti, hogy a betegségek egy részében nemcsak amiloid A lerakódás fordulhat elő (pl. óriássejtes arteritisz, polymyalgia rheumatica esetében az erek falában leginkább disztrófiás eredetű amiloid mutatható ki). Anyagunkon polymyalgia rheumaticában 228 betegben 7 (3,07%), arteritis temporalisban 71 betegben 17 (23,9%) disztrófiás eredetű amiloidot találtunk; amiloid A lerakódás a temporális artériák vizsgált szakaszában egyetlen esetben sem fordult elő.

Az amiloidózis(ok) gyakoriságára vonatkozó irodalmi adatok nagy szórást mutatnak. Ez nemcsak abból adódik, hogy a klinikailag ész-



3. ábra. Az AA-amiloidózis gyakorisága és mértéke reumatoid arthritisben, n=34 (161 beteg 21,1%-a)

lelt gyakoriságok lényegesen eltérnek a boncolással szövettanilag találtaktól. A szerző is említi, hogy egy nagy finnországi felmérés szerint az amiloidózis klinikailag csak az esetek egy részében volt ismert. Ez is összhangban van saját tapasztalatainkkal: az említett 34 szisztémás amiloidózisból 17 volt halálos kimenetelű, ennek ellenére a 17-ből csak kilenc betegen diagnosztizálták élőben az amiloidózist (a nem halálos kimenetelű amiloidózisokat klinikailag nem ismerték fel. A hosszú klinikailag tünetmentes periódus miatt tekinthető az amiloidózis a reumatoid artritisz legalattomosabb szövődményének. Igaz ugyan, hogy ezt a szövődményt – pl. a vaszkulitisszel szemben – viszonylag jó hatásfokkal diagnosztizálják, csak sajnos az esetek többségében későn.

Az amiloidózis gyakorisága még szövettanilag vizsgált esetekben is nagy különbségeket mutat az irodalmi adatok szerint. Nem említve a régebben használt, kevésbé specifikus festéseket (toluidinkék, kristályibolya, szíriuszvörös stb.), amelyek igen sokszor adtak hamisan pozitív eredményt és túlbecsült gyakorisági értékeket, sajnos meg kell állapítanunk azt is,

hogy az általánosan elfogadott kongóvörös festést sem egységesen használják a világban. Az angolszász műveltségű szakemberek nagy része Puchtler szerint végzi a festést.⁶ A Romhányi által kidolgozott eljárás⁷ messze érzékenyebb és specifikusabb; használatával sokkal gyakrabban kapunk pozitív eredményt, és még a minimális amiloidlerakódás is biztonsággal kimutatható.⁵

Az élőben történő modern diagnosztika az SAA meghatározásán, illetve az SAP izotópdiaosztikán alapul.^{8,9} Az SAA-meghatározást rutinszerűen csak néhány helyen végzik az országban, pl. a debreceni Laboratóriumi Medicina Intézetben. A költséges SAP izotópdiaosztika (jódt-123, illetve jódt-131 izotóppal jelzett amiloid P komponens felhasználásával) sajnos nem igazán váltotta be a korai reményeket.

A dolgozat nagy értéke a terápiás beavatkozások lehetséges támadáspontjainak összefoglalása. A reumatológiai megbetegedések célzott kezelésének részletes összefoglalása több munkában magyar nyelven is elérhető.^{10,11}

Levelezési cím: dr.bely.miklos@gmail.hu

Irodalom:

- 1.** Romhányi Gy. Über die submikroskopische Struktur des Amyloids. Schweizerische Zeitschrift für Pathologie und Bakteriologie 1949;12:253–262
- 2.** Sipe JD, Merlini G, Skinner M, Westermark P, Benson M, Kisilevsky R, Bély M. Meeting Report. IX International Symposium on Amyloidosis. Budapest, 2001. július 15–21; Amyloid: J Protein Folding Disord 2002;9:52–65
- 3.** Bély M, Apáthy Á, Pintér T, Ratkó I. Generalized secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. Acta Morph Acad Sci Hung 1992;40:49–69
- 4.** Bély M. Krankheitsmodifizierende Faktoren bei chronischer Polyarthrit (A kórfolyamatot módosító tényezők rheumatoid arthritisben). Akadémiai doktori értekezés, Budapest, 1993
- 5.** Bély M, Apáthy Á. Clinical Pathology of rheumatoid arthritis: Cause of death, lethal complications and associated diseases in rheumatoid arthritis. Első angol kiadás. Akadémiai Kiadó, Budapest, 2012. <http://www.akkr.hu>
- 6.** Puchtler H, Sweat F, Levine M. On the binding of Congo red by amyloid. J Histochem Cytochem 1962;10:355–364
- 7.** Romhányi G. Selective differentiation between amyloid and connective tissue structures based on the collagen specific topo-optical staining reaction with congo red. Virchows Arch 1971;354:209–222
- 8.** Howkins PN. 10 year experience with serum amyloid P component scintigraphy. Amyloid and Amyloidosis, 2001. Amyloid: J Protein Folding Disord 2001;8(Suppl 2):166–168
- 9.** Spitz J, Freudenberg LS. The impact of nuclear medicine procedures on the diagnosis and follow-up of amyloidosis. Amyloid and Amyloidosis 2001. Amyloid: J Protein Folding Disord 2001;8(Suppl 2):170–174
- 10.** Szekanecz Z, Tamási L. Biológiai terápia arthritisekben és szisztémás autoimmun kórképekben. Magyar Immunol 2007;6:21–38
- 11.** Szekanecz Z. Célzott terápia a reumatológiában. MOTESZ Magazin 2010;18(2):31–44