

Wole jako manifestacja kliniczna wtórnej amyloidozy w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów

Amyloid goiter as the evidence in secondary amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis

Ewa Chemperek^{1,2}, Maria Majdan¹, Maria Kurowska³, Mariusz Piotrowski¹

¹Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Akademii Medycznej w Lublinie, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Maria Majdan

²Katedra Zdrowia Publicznego z Zakładem Medycyny Katastrof Akademii Medycznej w Lublinie, kierownik Katedry prof. dr hab. med. Maciej Latalski

³Klinika Endokrynologii Akademii Medycznej w Lublinie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Andrzej Nowakowski

Słowa kluczowe: wole amyloidowe, amyloidoz, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: amyloid goiter, amyloidosis, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Amyloidoz (skrobiawica) stanowi grupę chorób charakteryzującą się pozakomórkowym odkładaniem substancji białkowej w jednym lub wielu narządach (postać zlokalizowana lub uogólniona). Spośród przyczyn amyloidozy wtórnej najczęściej, bo w 19,8% przypadków, wymienia się reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), następnie zeszytniające zapalenie stawów, przewlekłe choroby zapalne jelit, rozstrzenia oskrzeli, zapalenie kości i szpiku, nowotwory. Wole amyloidowe jest rzadko rozpoznawaną jednostką chorobową. W pracy przedstawiono opis 57-letniej chorej od 29 lat leczonej z powodu RZS, o stale utrzymującej się dużej aktywności choroby pomimo stosowania różnorodnych leków modyfikujących przebieg choroby. W 1997 r. stwierdzono powiększenie gruczołu tarczowego, o twardej, zbitej konsystencji, z zaburzeniami o charakterze nadczynności tarczycy. Wole szybko się powiększało, uciskając sąsiadujące struktury, prowadząc do zaburzeń połykania i duszności. W badaniu histopatologicznym tkanki po wykonaniu strumektomii wykryto masywne złogi amyloidu.

Summary

Amyloidosis represents not a single disease but a group of diverse pathological processes which can affect any organ or tissue in the body. AA amyloidosis occurs secondary to chronic infections or as a complication from tissue injury, recurrent long-standing inflammatory and autoimmune diseases, most frequently rheumatoid arthritis. Amyloid goiter is an extremely rare condition associated with a clinically apparent enlargement of the thyroid due to massive amyloid infiltration. Amyloid deposition in secondary amyloidosis frequently involves the thyroid gland, but rarely results in a clinically palpable goiter. Expanding mass can cause dyspnoea, dysphagia and hoarseness. We present a 57-year-old woman with amyloid goiter due to rheumatoid arthritis, who developed thyrotoxicosis resembling Hashimoto's thyroiditis. She noticed neck swelling with severe neck tenderness, palpitations, hyperhidrosis and weight loss. Her serum free T4 and T3 were high, TSH was suppressed to subnormal, anti-thyroid autoantibodies were positive. Surgical therapy is aimed at avoidance of the existing and threatening consequences of expanding mass. The diagnosis of amyloid goiter should be suspected in patients with a diffusely enlarging thyroid gland and an appropriate clinical history.

Adres do korespondencji:

dr med. Ewa Chemperek, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Akademia Medyczna, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel. +48 81 724 47 90; faks +48 81 742 51 03, e-mail: ewa.chemperek@am.lublin.pl

Wstęp

Wole amyloidowe jest rzadko rozpoznawaną jednostką chorobową. Po raz pierwszy zostało opisane przez Beckmanna w 1858 r. [1]. Według danych z literatury przedmiotu amyloid w tarczycy występuje u ok. 80% chorych z wtórną amyloidozą i u ok. 50% z pierwotną. Towarzyszące powiększenie tarczycy jest jednak bardzo rzadkie [2, 3]. Do tej pory opisano jedynie ok. 250 przypadków. Wole może przebiegać z nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy, z prawidłowym stężeniem hormonów lub przypominać zapalenie tarczycy [4, 5].

Amyloidoza (skrobiawica) stanowi grupę chorób charakteryzującą się pozakomórkowym odkładaniem substancji białkowej w jednym lub wielu narządach (postać zlokalizowana lub uogólniona). Wyizolowano ok. 25 rodzajów białek prekursorowych amyloidu. Do najczęściej występujących i istotnych pod względem klinicznym zalicza się amyloidozę typu AA (wtórną) – towarzyszącą przewlekłym zakażeniom i chorobom zapalnym; typu AL (pierwotną) – związaną z nadprodukcją łańcuchów lekkich; typu ATTR – związaną z odkładaniem się transtyretyny (postać starcza); typu FA – uwarunkowaną genetycznie i amyloidozę ze złogami beta₂-mikroglobuliny, u osób przewlekle dializowanych [6]. Wśród przyczyn amyloidozy wtórnej najczęściej, bo w 19,8% przypadków, wymienia się reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), następnie zeszywniające zapalenie stawów, przewlekłe choroby zapalne jelit, rozstrzenia oskrzeli, zapalenie kości i szpiku, nowotwory. Do istotnych objawów klinicznych towarzyszących amyloidozie wtórnej należą: niewydolność nerek, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, powiększenie wątroby, wole, neuropatia i zespół kanału nadgarstka. Wole dotyczy 9% przypadków [7].

Opis przypadku

Chora, 57 lat, od 29 lat leczona z powodu RZS. Pierwsze objawy choroby pojawiły się w 1977 r., były to zapalenie stawów rąk, stawów kolanowych, ostre zapalenie tęczówki oka lewego. Rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów ustalono na podstawie objawów klinicznych, badań radiologicznych i dodatniego odczynu Waaler-Rose. Do leczenia wprowadzono leki modyfikujące przebieg choroby, które często zmieniano ze względu na brak skuteczności terapeutycznej lub wystąpienie objawów niepożądanych. Przebieg leczenia przedstawiono w tab. I.

W leczeniu towarzyszącym zastosowano synowektomię lewego stawu kolanowego ze względu na utrzymujący się wysięk oraz brak skuteczności miejscowego podawania preparatu Depo-Medrol. Od 1991 r. wprowadzono glikokortykosteroidoterapię doustną. Utrzymujące się u chorej przewlekłe zapalenie tęczówki doprowadziło w konsekwencji do utraty wzroku w lewym oku.

Od 1992 r. chora była wielokrotnie hospitalizowana w Klinice Reumatologii w Lublinie z powodu aktywnego zapalenia stawów ze znaczną bolesnością, licznymi wysiękami, długo utrzymującą się sztywnością poranną, towarzyszącymi wysokimi wartościami parametrów zapalnych i niedokrwistością. Obserwowano zajęcie stawów barkowych, biodrowych, łokciowych, rąk, stóp, kolanowych, stawu skroniowo-żuchwowego lewego. W wykonanych kontrolnych radiogramach rąk i stóp obecne były zmiany typowe dla III okresu radiologicznego RZS. Stwierdzono przeciwciała przeciwjądrowe (miano 1:80) oraz przeciwciała anty-CCP (18,6 RU/ml). Kontynuowano leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby, łącznie z glikokortykosteroidoterapią doustną i wstrzyknięciami dostawowymi. Najdłużej stosowano sole złota, które zostały odstawione z powodu białkomoczu, azatioprynę, po której nie obserwowano oczekiwanego efektu terapeutycznego, cyklofosamid, bez uzyskania remisji, metotreksat w niewysokich dawkach (do 5 mg) ze względu na podwyższenie aktywności aminotransferaz i zmiany na skórze przy próbie zwiększania dawki. Kilkakrotnie wykonywano synowektomię chemiczną prawego stawu kolanowego (Varicoid, Aethoxysklerol).

Pomimo stosowanego leczenia stale utrzymywały się obrzęki stawów, bolesność, wysokie parametry stanu zapalnego, niedokrwistość.

Powiększenie gruczołu tarczowego o charakterze mięszzowym wystąpiło w 1997 r., początkowo bez za-

Tabela I. Przebieg leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby

Table I. Treatment with DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs)

Rok	Leczenie
1977	azatiopryna
1983–1988	sole złota
1988–1991	sulfasalazyna
1991	sole złota
1992	metotreksat
1997	cyklofosamid <i>p.o.</i>
1997	cyklosporyna
! 1998	azatiopryna
1998	metotreksat
2002	chlorochina, cyklofosamid <i>p.o.</i>
2003	sulfasalazyna, metotreksat

burzeń funkcji tarczycy. Od 2002 r. obserwowano cechy tyreotoksykozy z towarzyszącymi zaburzeniami rytmu serca w postaci napadowego migotania przedsionków. Zastosowano leczenie tyreostatyczne, antyarytmiczne, przeciwkrzepliwe. Migotanie przedsionków kilkakrotnie umiarawiano kardiowersją elektryczną. W EKG obecne zmiany niedokrwiennie w postaci ujemnego załamka T w odprowadzeniach III, aVF, V1-V4, początkowo przemijające, następnie utrwalone. Wole szybko się powiększało, miało twardą, zbitą konsystencję.

W kwietniu 2004 r. chora trafiła do kliniki w stanie ogólnym ciężkim. Pacjentka była wyniszczona, z dusznością spoczynkową, bólem i obrzękami stawów rąk, prawego kolana, stawów skokowych, wysokimi parametrami stanu zapalnego i niedokrwistością (OB 120 mm/godz., CRP 92,7 mg/l, Hb 9,37 g/dl, L – $9,09 \times 10^9/l$, E – $3,01 \times 10^{12}/l$, trombocyty – $681 \times 10^9/l$). Stwierdzono wole znacznych rozmiarów (III stopnia wg WHO), uciskające sąsiadujące narządy, utrudniające połykanie, powodujące duszność.

Pacjentka była konsultowana kardiologicznie, wykonano badanie echokardiograficzne, w którym stwierdzono niedomykalność zastawki mitralnej I stopnia, oraz badanie koronarograficzne, wykluczające istotne klinicznie zmiany patologiczne naczyń wieńcowych. W badaniach dodatkowych stwierdzano obecne przeciwciała anty-TPO 39,7 j.m./ml (0–11,9), anty-Tg 337,6 j.m./ml (0–33,9), cechy nadczynności tarczycy. Obraz kliniczny sugerował zapalenie tarczycy typu Hashimoto. W analizie moczu po raz pierwszy stwierdzono obecność białka, określono dobowe wydalanie białka – do 1,0 g. Ze względu na podejrzenie amyloidozy pobrano wycinek z błony śluzowej odbytnicy. Potwierdzono obecność amyloidu w badaniu histopatologicznym.

W czerwcu 2004 r. wykonano strumektomię. Usunięto płat prawy o wymiarach 9 x 6 x 3,5 cm, oraz lewy o wymiarach 8 x 6 x 3 cm. Wynik badania histopatologicznego: w barwieniu na amyloid czerwinią Kongo w mikroskopie polaryzacyjnym stwierdza się obecność złogów amyloidu. W barwieniu fluorescencyjnym tioflawiną T stwierdza się obecność złogów amyloidu. Odczyny immunohistochemiczne przeciwko kalcytoninie i tyreoglobulinie w zanikowym nabłonku gruczołowym tarczycy – ujemne (badanie wykonał prof. Franciszek Woźniak z AM w Lublinie).

Przebieg pooperacyjny był burzliwy, wystąpiły napady tężyzki związane z przejściowym obniżeniem stężenia parathormonu. Chora wymagała suplementacji wapnia, hormonów tarczycy. Rozpoznanie amyloidozy wtórnej uogólnionej skłoniło do rozpoczęcia bardziej agresywnego leczenia. Rozpoczęto wlewy cyklofosfamidu dożylnie w okresach comiesięcznych. Dawki były zróżnicowane, od 300 do 800 mg ze względu na ciężki stan ogólny chorej i pogorszenie funkcji nerek. Łącznie

podano 8,5 g cyklofosfamidu dożylnie. Przejściowo, po 3 mies. leczenia, obserwowano pogorszenie funkcji wydalniczej nerek z maksymalnym stężeniem kreatyniny 4,3 mg/dl i białkomoczem dobowym powyżej 2 g. W trakcie leczenia obserwowano nawrót nadczynności tarczycy, zastosowano leczenie radiojodem z dobrym wynikiem. Chora wymaga substytucji hormonalnej.

W wyniku zastosowanej terapii – strumektomii i wlewów cyklofosfamidu – po ok. 6 mies. uzyskano poprawę stanu klinicznego i zmniejszenie aktywności choroby. Zmniejszyła się liczba zajętych stawów (9 stawów bolesnych, 1 obrzęknięty), DAS 28 – 4,8; sztywność poranna nie występowała, doszło do obniżenia parametrów zapalnych, normalizacji morfologii krwi. Ustąpienie objawów uciskowych ze strony tarczycy znacznie poprawiło komfort życia, umożliwiło lepsze odżywienie pacjentki, powrót do aktywności. Funkcja nerek uległa stabilizacji: ostatnie stwierdzone stężenie kreatyniny 1,6 mg/dl, białkomocz dobowy ok. 1,0 g. Jako leczenie podtrzymujące zastosowano leflunomid w dawce 20 mg/dobę z dobrą tolerancją. Leczenie jest kontynuowane do chwili obecnej.

Omówienie

Białko amyloidu A wywodzi się z białka ostrej fazy (*serum amyloid A* – SAA), którego stężenie ulega znacznemu zwiększeniu w odpowiedzi na zapalenie. Jest produkowane w wątrobie, ale również przez makrofagi, komórki śródbłonna, synowocyty pobudzone zapalnie. Indukcja produkcji zachodzi przez cytokiny: interleukinę-1, interleukinę-6 oraz czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF). SAA bierze udział w modulowaniu odpowiedzi ostrej fazy, zwiększając migrację monocytów, leukocytów do uszkodzonych tkanek. Aby doszło do tworzenia amyloidu AA, będącego produktem degradacji SAA, konieczne jest długotrwałe utrzymywanie się podwyższonych stężeń SAA we krwi. Nie u wszystkich chorych *aktywnych zapalnie* dochodzi do rozwoju amyloidozy. Szacuje się, że u chorych na RZS obecność amyloidu w tkance tłuszczowej można wykryć w 28,9% przypadków [8]. U pacjentki proces zapalny utrzymywał się przez prawie 30 lat, z towarzyszącą niedokrwistością typu zapalnego, co stanowiło istotny czynnik rozwoju amyloidozy wtórnej.

Do rozpoznania amyloidozy konieczne jest pobranie materiału diagnostycznego i zabarwienie czerwinią Kongo. W mikroskopie świetlnym amyloidoza jest widoczna jako substancja zabarwiona na pomarańczowo, w świetle spolaryzowanym jako dwuforna o kolorze zielonym. W celu jednoznacznego potwierdzenia amyloidozy wtórnej tkanka badana powinna być poddana badaniu immunocytochemicznemu z użyciem przeciw-

ciała reagującego w metodzie ELISA z amyloidem AA [6]. W praktyce klinicznej nie jest to bezwzględnie wymagane. W opisywanym przypadku obecność amyloidozy w przebiegu wieloletniego RZS, z towarzyszącym zespołem nerczycowym, zdecydowanie wskazuje na postać wtórną typu AA, bez konieczności weryfikacji metodami immunocytochemicznymi.

Większość opisanych do tej pory przypadków wola amyloidowego przebiegała z prawidłową funkcją tarczycy. Przeprowadzone w latach 1977–1994 przez Kimura i wsp. w Nagasaki obserwacje 10 przypadków wola amyloidowego wykazały obecność zaburzeń funkcji tarczycy w 90% przypadków w postaci nadczynności, niedoczynności lub izolowanego obniżenia poziomu FT3 [1]. Wole amyloidowe charakteryzuje się szybkim wzrostem, twardą konsystencją i uciskaniem sąsiadujących struktur, prowadząc do groźnych powikłań, jak niewydolność oddechowa, wymagająca sztucznej wentylacji [9]. U chorej obserwacja wola trwała 7 lat. Początkowo był to jedyny objaw wtórnej amyloidozy; nie zanotowano charakterystycznych cech uszkodzenia innych narządów, stąd opóźnienie diagnostyczne. Opisywano przypadki ujemnych wyników na amyloid fragmentu błony śluzowej z odbytnicy, biopsji nerek, tkanki tłuszczowej u osób z rozpoznany wolem amyloidowym [7]. W prezentowanym przypadku dopiero pojawienie się białkomoczu zasugerowało przeprowadzenie diagnostyki w kierunku amyloidozy wtórnej. Ze względu na objawy uciskowe zdecydowano o strumektomii, znajdując złogi amyloidu. Należy pamiętać, że tarczyca może być miejscem gromadzenia amyloidu nie tylko typu AA, ale również AL i prokalcytoniny w raku rdzeniastym tarczycy [10].

Opisywane w przebiegu amyloidozy zmiany w mięśniu sercowym mogą imitować zawał przednioprzegrodowy, przebiegać w postaci zaburzeń rytmu, zapalenia osierdzia, wad zastawki mitralnej. Problemy kardiologiczne u opisywanej chorej mogły być konsekwencją zaburzeń hormonalnych lub być wczesnym objawem gromadzenia się amyloidu [11, 12].

Leczenie amyloidozy wtórnej jest trudne. Zmierzają do opanowania procesu podstawowego. Proces amyloidogenezy nie musi być nieodwracalny, wynika z naruszenia równowagi pomiędzy odkładaniem się i degradacją złogów amyloidu. Były próby stosowania wielu leków, takich jak chlorambucil, kolchicyna, azatiopryna, cyklofosfamid, plazmafereza. Są pojedyncze doniesienia o podawaniu dwumetylosulfotlenku, próby leczenia biologicznego anty-TNF [11]. Obserwacja pojedynczych przypadków wykazała, że wycięcie miejsc dużego nagromadzenia amyloidu może przynieść regresję zespołu nerczycowego, co również obserwowano u chorej [13].

Podsumowując, u chorych z przewlekłym procesem zapalnym z towarzyszącym wolem należy liczyć się

z możliwością amyloidozy i zalecać biopsję tarczycy z barwieniem na amyloid jako jedną z dość prostych metod wczesnej diagnostyki amyloidozy.

Piśmiennictwo

1. Kimura H, Yamashita S, Ashizawa K. Thyroid dysfunction in patients with amyloid goiter. *Clin Endocr* 1997; 46: 769-74.
2. Areon VM, Klein RE. Amyloid goiter: review of the literature and report of the case. *Am J Clin Path* 1961; 3: 341-55.
3. D'Antonio A, Franco R, Sparano L, et al. Amyloid goiter: the first evidence in secondary amyloidosis. Report of five cases and review of literature. *Adv Clin Path* 2000; 4: 99-106.
4. Magai Y, Ohta M, Yokoyama H, et al. Amyloid goiter presented as a subacute thyroiditis – like syndrome in a patient with hypersensitivity vasculitis. *Endocr J* 1998; 45: 421-5.
5. Goldsmith JD, Lai ML, Daniele GM, Tomaszewski JE, et al. Amyloid goiter: report of two cases and review of the literature. *Endocr Pract* 2000; 6: 318-23.
6. Wiland P, Szechiński J. Amyloidoza w przebiegu chorób reumatycznych – patogeneza, występowanie, aspekty kliniczne i rozpoznawanie. *Pol Arch Med Wew* 2003; 110, 1: 789-96.
7. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine* 1991; 70: 246-56.
8. Wiland P, Wojtala R, Goodarce J, et al. The prevalence of subclinical amyloidosis in Polish patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 193-8.
9. Hamed G, Heffess CS, Shmookler BM, et al. Amyloid goiter. A clinicopathologic study of 14 cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 306-12.
10. Uversky VN, Talapatra A, Gillespie JR, et al. Protein deposits as the molecular basis of amyloidosis. Part I. Systemic amyloidoses. *Med Sci Monit* 1999; 5: 1001-12.
11. Hazenberg BPC, Gameren van II, Bijzet J. Diagnostic and therapeutic approach of systemic amyloidosis. *Neth J Med* 2004; 62: 121-7.
12. O'Hara R, Murphy EP, Whitehead AS, et al. Acute-phase serum amyloid A production by rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis Res* 2000; 2: 142-4.
13. Wiland P, Szechiński J. Leczenie i prognozyka wtórnej amyloidozy w przebiegu chorób reumatycznych. *Pol Arch Med Wew* 2003; 110, 1: 797-802.