

Pierwotna amyloidoza skórna — opis przypadku

Primary cutaneous amyloidosis — case report

Kamila Jaworecka¹, Robert Kijowski¹, Elżbieta Ostańska², Piotr Mazur-Chromiak², Adam Reich^{1,3}

¹Klinika Dermatologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 w Rzeszowie

²Kliniczny Zakład Patomorfologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 w Rzeszowie

³Zakład i Klinika Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

STRESZCZENIE

Termin amyloidoza (skrobiawica) odnosi się do grupy chorób, u podłoża których dochodzi do odkładania się w tkankach i narządach białka o nieprawidłowej strukturze — amyloidu, co prowadzi do upośledzenia ich funkcji. Wyróżnia się postać układową, z zajęciem narządów wewnętrznych i skóry oraz skórą, w której proces chorobowy dotyczy wyłącznie skóry. W pracy przedstawiono przypadek siedemdziesięcioletniej kobiety, u której rozpoznano pierwotną skórą amyloidozę.

Forum Derm. 2020; 6, 4: 126–129

Słowa kluczowe: amyloid, gammopatia, skrobiawica

ABSTRACT

Amyloidosis refers to a group of diseases in which tissues and organs accumulate amyloid — a protein with an abnormal structure, which leads to impairment of their function. There are systemic forms of amyloidosis, involving the internal organs and skin, and cutaneous ones, where the disease process affects only the skin. Here, we present a case of a seventy-year-old woman diagnosed with primary cutaneous amyloidosis.

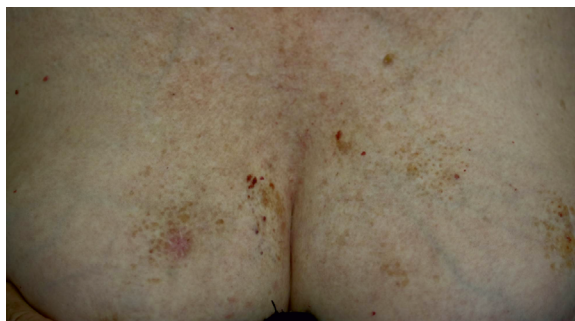
Forum Derm. 2020; 6, 4: 126–129

Key words: amyloid, gammopathy, amyloidosis

OPIS PRZYPADKU

Siedemdziesięcioletnia kobieta została przyjęta do Kliniki Dermatologii w Rzeszowie z powodu rozsianych, grudkowych zmian skórnych, zlokalizowanych w górnej części pleców i w okolicy dekoltu, celem diagnostyki i ewentualnego rozpoczęcia leczenia. Około 10 miesięcy wcześniej na skórze pleców pojawiły się pierwsze wykwity skórne o morfologii drobnych, jasnobrązowych, skupionych grudek, którym nie towarzyszyły żadne dolegliwości subiektywne. Zmian skórnych stopniowo przybywało, kolejne pojawiały się również w innych lokalizacjach, w tym na skórze dekoltu i piersi (ryc. 1 i 2).

Początkowo chora była objęta opieką dermatologa w ramach poradni dermatologicznej. W wykonanym ambulatoryjnie badaniu histologicznym wycinka ze zmienionej chorobowo skóry stwierdzono eozynochłonne homogenne złogi z nielicznymi komórkami plazmatycznymi w skórze

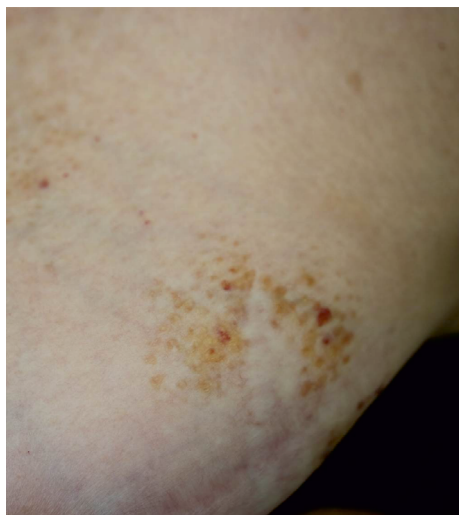


Rycina 1. Grudkowo-guzkowe zmiany okolicy dekoltu

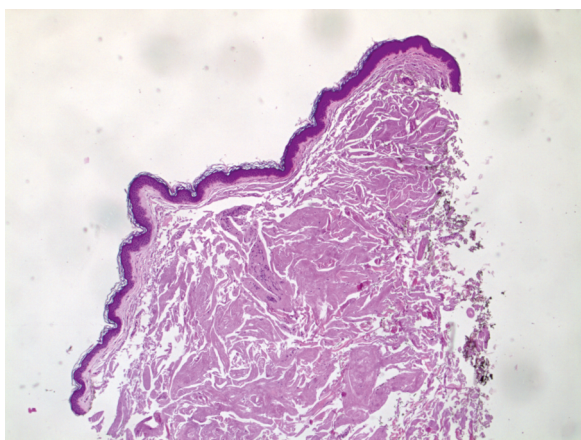
właściwej (ryc. 3 i 4). W barwieniu czerwienią Kongo wykazano obecność złogów amyloidu, które wybarwiły się na kolor jasnoczerwony (ryc. 5), podobnie barwienie trichromem dało wynik pozytywny na obecność amyloidu (ryc. 6). Na podstawie obrazu histologicznego wycinka skórniego oraz

Adres do korespondencji:

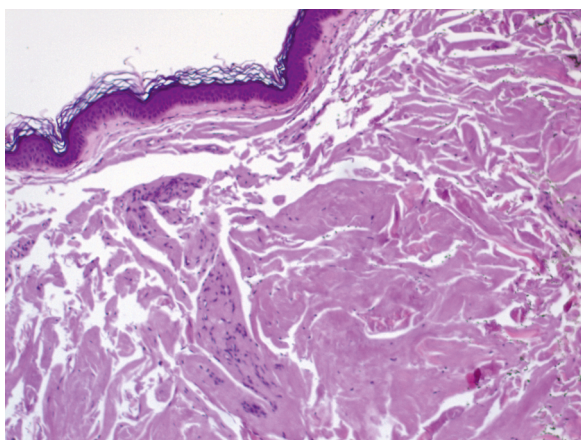
prof. dr hab. n. med. Adam Reich, Zakład Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski, ul. Szopena 2, 35–055 Rzeszów, Polska
tel: +48 605 076 722, e-mail: adi_medicalis@go2.pl



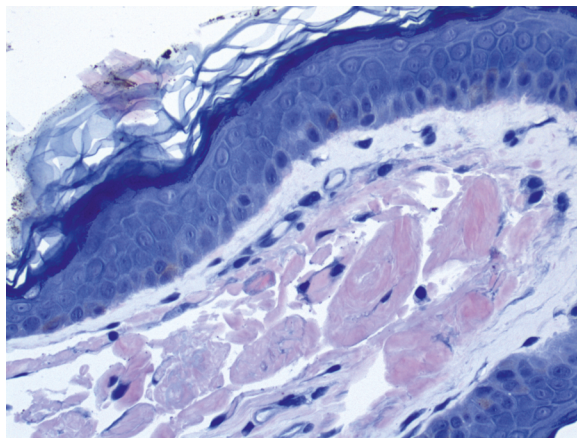
Rycina 2. Zbliżenie na grudkowo-guzkowe zmiany okolicy dekoltu



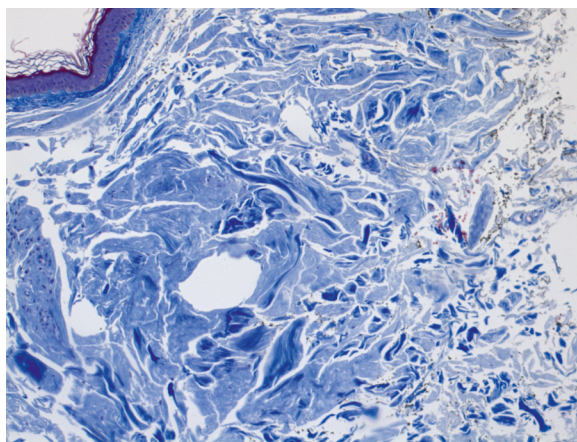
Rycina 3. Barwienie hematoksylina/eozyna wycinka ze skóry dekoltu: skóra pokryta niezmiennym naskórkiem, utrata warstwowości skóry właściwej (powiększenie $\times 4$)



Rycina 4. Barwienie hematoksylina/eozyna wycinka ze skóry dekoltu: widoczne złoże homogennej, eozynochłonnej substancji w skórze właściwej (powiększenie $\times 10$)



Rycina 5. Barwienie czerwienią Kongo: złoże amyloidu wybarwiły się na kolor jasnoczerwony (powiększenie $\times 40$)



Rycina 6. Barwienie trichromem: złoże amyloidu wybarwione na kolor jasnoniebieski/szarawy; pozostałości włókien kolagenowych wybarwione na granatowo (powiększenie $\times 10$)

morfologii zmian skórnych wysunięto podejrzenie skrobiawicy. W wykonanych podstawowych badaniach laboratoryjnych (morfologia krwi obwodowej z wzorem odsetkowym, funkcja wątroby, nerek, stężenie sodu, potasu, chlorków oraz wykładników stanu zapalnego w surowicy) poza nieco przyspieszonym odczynem opadania (odczynem Biernackiego) (OB) 26 mm/h nie stwierdzono istotnych odchyień od normy. Z uwagi na podejrzenie amyloidozy wykonano elektroforezę białek surowicy, w której stwierdzono pik sugerujący obecność białka monoklonalnego. Na podstawie immunofiksacji białko to zidentyfikowano jako łańcuchy IgG kappa, jednak ich ilość była śladowa. Oceniono dodatkowo stężenie wolnych łańcuchów kappa i lambda w surowicy oraz stosunek wolnych łańcuchów kappa do wolnych łańcuchów lambda, który wyniósł 2,066. Wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, w którym stwierdzono jedynie obecność licznych torbieli w wątrobie, oraz rent-

genogram klatki piersiowej, który poza zmianami miażdżycowymi w łuku aorty, nie ujawnił odchyżeń od normy. Na podstawie przeprowadzonej konsultacji kardiologicznej, z oceną elektrokardiogramu i badania ultrasonograficznego serca, nie stwierdzono zmian mogących świadczyć o zajęciu serca w przebiegu amyloidozy. W badaniu okulistycznym również nie stwierdzono nieprawidłowości. Podczas konsultacji hematologicznej zaproponowano wykonanie trepanobiopsji szpiku kostnego celem oceny obecności monoklonalnych plazmocytów. Wskazano jednak na małe prawdopodobieństwo rozpoznania amyloidozy układowej AL, skłaniano się raczej ku rozpoznaniu gammadopatii monoklonalnej o niezdefiniowanym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of unknown significance*) i współistniejącej amyloidozy skórnej. W uzyskanym wyniku trepanobiopsji nie stwierdzono histologicznych dowodów na zajęcie szpiku przez nowotworowy rozrost plazmocytów. Nie stwierdzono również złożeń amyloidu w pobranej tkance.

Na podstawie całości obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych z oceną narządów przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego, moczowego, oddechowego oraz krwiotwórczego rozpoznano amyloidozę guzkową ograniczoną do skóry.

OMÓWIENIE

Amyloidozą to schorzenie, u podłoża którego dochodzi do odkładania się w przestrzeni pozakomórkowej, w tkankach i narządach, białka o nieprawidłowej strukturze zwanego amyloidem, co prowadzi do upośledzenia funkcji tych narządów. Patogeneza tworzenia się amyloidu nie jest do końca znana. Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 30 prekursorowych białek, z których w wyniku błędnego procesu formowania struktury drugorzędowej powstaje amyloid. To właśnie struktura β -harmonijki, którą cechuje gęsta sieć wiązań wodorowych, czyni amyloid opornym na proteolizę i nadaje mu właściwości proagregacyjne. Osoczowe białka amyloidogenne mogą występować w nadmiernej ilości w osoczu, jak ma to miejsce na przykład w szpiczaku plazmocytozowym. Mogą także przybierać nieprawidłową strukturę wskutek mutacji, na przykład transtyretyna w rodzinnej neuropatii skrobiawiczej [1–3].

Amyloidozą może być zlokalizowana lub uogólniona, przy czym zmiany skórne spotykane są w obu postaciach. Cztery główne typy skrobiawic układowych to amyloidozą układową pierwotną (AL), amyloidozą układową wtórną (AA), amyloidozą transtyretynową (ATTR) i amyloidozą dializacyjną ($A\beta_2M$) [4].

Amyloidozą układową pierwotną (AL), należąca do dyskrazji plazmocytozowych, jest najczęściej występującą postacią amyloidozy systemowej. Zmieniony nowotworowo klon komórek plazmatycznych wytwarza monoklonalne białko, którego fragment (najczęściej łańcuchy lekkie lamb-

da, rzadziej kappa) jest prekursorem amyloidu. Chorobami, w przebiegu których może dochodzić do rozwoju amyloidozy AL, są szpiczak mnogi, choroba von Willebranda i makroglobulinemia Waldenströma. Złogi amyloidu mogą deponować się w całym organizmie (z wyjątkiem mózgu), w związku z czym pacjenci mogą prezentować różne objawy, zależnie od zajętego narządu [5]. Najczęściej zajęty narządem są nerki — wówczas może dochodzić nawet do rozwoju zespołu nerczycowego. Drugim pod względem częstości zajęcia narządem jest serce, co może być przyczyną zaburzeń rytmu lub objawów niewydolności serca. Wśród pozostałych lokalizacji odkładania amyloidu należy wymienić przewód pokarmowy, wątrobę, skórę czy obwodowy układ nerwowy. Dość charakterystycznym objawem sugerującym amyloidozę AL jest powiększenie języka, przy czym objaw ten występuje jedynie u 15% chorych. Zmiany skórne mogą przybierać wiele postaci, między innymi wybroczyn, plamicy, wylewów krwawych — będących wyrazem urażalności naczyń spowodowanej okołonaczyniowym odkładaniem się amyloidu — czy też woskowych guzków i guzków zlokalizowanych głównie na twarzy i tułowiu [5]. Rozpoznanie choroby stawia się na podstawie stwierdzenia obecności amyloidu w tkankach (najczęściej na podstawie badania histologicznego) oraz dyskrazji plazmocytów (przy pomocy biopsji szpiku kostnego lub wykrycia monoklonalnych łańcuchów lekkich immunoglobulin w osoczu lub moczu metodą immunofiksacji). Leczenie amyloidozy pierwotnej opiera się na niszczeniu nieprawidłowych komórek produkujących amyloid.

Amyloidozą wtórną (AA), która jest drugą co do częstości występowania amyloidozą układową, rozwija się na podłożu przewlekłych stanów zapalnych. Dochodzi wówczas do nadprodukcji białka ostrej fazy — surowiczego amyloidu A (SAA) w wątrobie. Czynniki pobudzającymi produkcję białka ostrej fazy są mediatory stanu zapalnego, to jest czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α) i interleukina (IL) 6 i IL-1. Do rozwoju amyloidozy wtórnej prowadzą najczęściej choroby przewlekłe, takie jak: reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, gruźlica, trąd. Chorzy mogą, tak jak w przypadku amyloidozy pierwotnej, prezentować różnorokie objawy, na przykład powiększenie wątroby, śledziony, niewydolność nerek, zaburzenia rytmu serca. Zmiany skórne występują rzadko i nie są specyficzne — mogą wystąpić pod postacią wybroczyn, zmian plamicy czy nawet łysienia. Podstawą leczenia amyloidozy AA jest ograniczenie produkcji SAA. Stosowanymi lekami są glikokortykosteroidy i leki cytostaticzne, a także przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko cytokinom, szczególnie TNF- α i IL-6 [6].

Wśród skrobiawic skórnych, analogicznie do układowych, wyróżniamy postaci pierwotne i wtórne. Pierwotne

zlokalizowane skórne amyloidozy (PLCA, *primary localized cutaneous amyloidosis*) charakteryzują się zmianami skórnymi wynikającymi z odkładania się amyloidu w skórze, bez zmian narządowych charakterystycznych dla amyloidozy pierwotnej układowej (AL). Wyróżniane podtypy PLCA to liszaj amyloidowy (LA), amyloidoza plamista (MA), amyloidoza guzkowa (NA) i postać mieszana [7].

Liszaj amyloidowy jest najczęstszą odmianą tej jednostki chorobowej. Amyloid powstaje z cytokeratyny pochodzącej z keratynocytów, co wyjaśnia fakt ograniczenia choroby jedynie do skóry. Typowo wykwyty zajmują okolice ud, podudzi, kostek i grzbietu stóp, rzadziej przedramion. Zmiany mają charakter drobnych, ułożonych jedna przy drugiej, spoistych grudek barwy czerwono-brązowej. Ich powierzchnia może być połyskująca, jednak częściej obserwuje się hiperkeratozę oraz powierzchnie położoną, delikatną łuskę. Początkowo zmiany występują jednostronnie, z czasem mogą występować symetrycznie [7]. Cechą charakterystyczną jest występowanie, niemal u każdego pacjenta, bardzo nasilonego świądu.

Amyloidoza plamista, inaczej nazywana skrobiawicą z pocierania, swoją nazwę zawdzięcza mechanizmowi powstawania, gdyż główną rolę odgrywa tutaj tarcie mechaniczne, na podłożu którego dochodzi do odkładania amyloidu. Wykwity o morfologii szaro-brązowych plam, dobrze odgraniczonych od skóry zdrowej, początkowo prawie we wszystkich przypadkach lokalizują się w okolicy międzyłopatkowej. Zmianom skórnym w przebiegu amyloidozy plamistej towarzyszy świąd, jednak mniej nasilony niż w przypadku liszaja amyloidowego.

Amyloidoza guzkowa rozwija się poprzez powstawanie amyloidu z fragmentów łańcuchów lekkich immunoglobulin, które produkowane są przez klon komórek plazmatycznych obecnych w skórze. Choroba ta występuje bardzo rzadko, głównie u ludzi starszych, a w jej przebiegu może dojść do naciekania naczyń krwionośnych i rozwinięcia się choroby układowej.

Wtórna amyloidoza skórna jest najczęstszą postacią amyloidozy skórnej. Białkami, z których powstaje amyloid, są cytokeratyny. Deponowanie nieistotnych klinicznie włókien amyloidowych towarzyszy wielu dermatologicznym jednostkom chorobowym, między innymi rakowi podstawonokomórkowemu, rogowaceniu słonecznemu, chorobie Bowena czy brodawkom łojotokowym [2].

Zakres leczenia PLCA jest szeroki, obejmuje środki miejscowe i ogólnoustrojowe, fototerapię, laseroterapię i interwencje chirurgiczne [7]. Obecnie pierwszym krokiem do rozpoczęcia terapii amyloidozy powinno być zidentyfikowanie białka prekursorowego. Leczenie należy ukierunkować w ten sposób, żeby obniżyć jego stężenie w osoczu do wartości fizjologicznych lub niewykrywalnych. Dzięki temu możliwe jest zatrzymanie odkładania się amyloidu w tkankach. Konieczne są dalsze badania kliniczne nad lekami na amyloidozę, ponieważ wciąż nie dysponujemy wystarczającymi narzędziami, które zarówno zahamują jej postęp, jak i pomogą usunąć złogi amyloidu już zdeponowanego w tkankach [3].

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Wechalekar A, Gillmore J, Hawkins P. Systemic amyloidosis. *The Lancet*. 2016; 387(10038): 2641–2654, doi: [10.1016/s0140-6736\(15\)01274-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01274-x).
2. Ruzicka T, Bruch-Gerharz D. Skrobiawice i hialinozy. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. ed. *Braun-Falco Dermatologia*. Tom 4. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2017: 1275–1284.
3. Myślak M, Mazurkiewicz J. Amyloidoza nerek. Algorytm dla nefrologa. *Forum Nefrol*. 2017; 10: 100–107.
4. Hazenberg B. Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013; 39(2): 323–345, doi: [10.1016/j.rdc.2013.02.012](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2013.02.012).
5. Pepys M. Amyloidosis. *Ann Rev Med*. 2006; 57: 223–41.
6. Desport E, Bridoux F, Sirac C, et al. Centre national de référence pour l'amylose AL et les autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales. *Al amyloidosis*. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 54, doi: [10.1186/1750-1172-7-54](https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-54), indexed in Pubmed: 22909024.
7. Westermark GT, Fändrich M, Westermark P. AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapy. *Annu Rev Pathol*. 2015; 10: 321–344, doi: [10.1146/annurev-pathol-020712-163913](https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-163913), indexed in Pubmed: 25387054.