

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-213-5-156-159>

Клинико-эндоскопическая диагностика амилоидоза толстой кишки*

Коржева И. Ю.^{1,2}, Чернеховская Н. Е.¹, Разживина А. А.¹, Гришкова К. С.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, (ул. Баррикадная, 2, стр. 1, Москва, 123995, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, (ул. 2-й Боткинский проезд, д. 5, г. Москва, 125284, Россия)

Для цитирования: Коржева И. Ю., Чернеховская Н. Е., Разживина А. А., Гришкова К. С. Клинико-эндоскопическая диагностика амилоидоза толстой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;213(5): 156–159. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-213-5-156-159

✉ Для переписки:

Коржева

Ирина Юрьевна

korg@rambler.ru

Коржева Ирина Юрьевна, д.м.н., зав. кафедрой эндоскопии

Чернеховская Наталья Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры эндоскопии

Разживина Антонина Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры эндоскопии

Гришкова Кристина Сергеевна, врач-эндоскопист

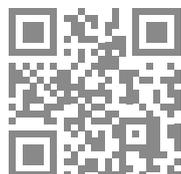
Резюме

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. XIII).

Актуальность. Амилоидоз толстой кишки является редким заболеванием, протекающим без клинических проявлений, и, как правило, является случайной находкой при проведении колоноскопии. В связи с этим авторы представили клиническое наблюдение пациентки 68 лет, диагноз у которой был установлен на основании эндоскопической картины и исследования биопсийного материала, окрашенного раствором Конго красного, при микроскопии в поляризованном свете

Целью исследования явилась демонстрация клинического наблюдения амилоидоза толстой кишки

EDN: VIZTQG



Материалы и методы. Представлена история болезни пациентки 68 лет с диагнозом амилоидоз толстой кишки

Ключевые слова: амилоидоз, колоноскопия, толстая кишка

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Clinic-endoscopic diagnostics of amyloidosis of colonic*

I. Yu. Korzheva^{1, 2}, N. E. Chernekhovskaya¹, A. A. Raszhivina¹, K. S. Grishkova²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry Healthcare of the Russian Federation, (Barrikadnaya str. 2, p. 1, Moscow, 123995, Russia)

² S. P. Botkin Municipal Clinical Hospital, (5, 2nd Botkinsky Prospect, Moscow, 125284, Russia)

For citation: Korzheva I. Yu., Chernekhovskaya N. E., Raszhivina A. A., Grishkova K. S. Clinic-endoscopic diagnostics of amyloidosis of colonic. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;213(5): 156–159. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-213-5-156-159

✉ **Corresponding author:**

Irina Yu. Korzheva, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Endoscopy; Head of the Endoscopy Department; ORCID: 0000-0002-5984-5660

Коржева

Natalya E. Chernekhovskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Endoscopy

Ирина Юрьевна

Antonina A. Raszhivina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endoscopy

korg@rambler.ru

Kseniya S. Grishkova, doctor of the Endoscopy Department

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. XIII).

Relevance. Amyloidosis of the colon is a rare disease that occurs without clinical manifestations, and, as a rule, is an incidental finding during colonoscopy. In this regard, the authors presented a clinical case of a 68-year-old patient, whose diagnosis was established on the basis of an endoscopic picture and examination of biopsy material stained with Congo red solution under polarized light microscopy

The purpose of the study was to demonstrate the clinical observation of colon amyloidosis

Materials and methods. The case history of a 68-year-old patient diagnosed with amyloidosis of the colon is presented.

Keywords: amyloidosis, colonoscopy, colon

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest.

Амилоидоз – группа заболеваний, для которых общим признаком является отложение в органах и тканях отсутствующего в норме особого белка фибриллярной структуры, состоящего из β-складчатых пластин, названного амилоидом [1]. Показатель заболеваемости – 10 пациентов на 1 млн населения в год [2]. В США уровень заболеваемости амилоидозом варьирует от 5,1 до 12,8 случаев на 100 тыс. населения.

Согласно принятой Международным обществом амилоидоза номенклатуре (International Society of Amyloidosis), буква А обозначает «амилоид», а следующие буквы относятся к белку-предшественнику: А (амилоидный А-протеин), L (легкие цепи иммуноглобулинов) и др. [3].

В клинической практике наибольшее значение имеют АА- и AL-типы амилоидоза [4]. Наиболее часто встречающийся AL-амилоидоз – диспротеиноз, относящийся к гемобластозам. Это заболевание, при котором моноклональные легкие цепи иммуноглобулинов откладываются в тканях в виде парапротеинов. AL-амилоидоз относится к первичным формам амилоидоза, одной из возможных причин его развития является множественная миелома, при которой аномальные клоны плазматических

клеток костного мозга продуцируют амилоидогенные иммуноглобулины [5]. У больных с первичным амилоидозом содержание плазматических клеток в костном мозге повышено до 5–10% (в норме их менее 4%, при миеломной болезни – более 12%). Плазматические клетки продуцируют определенный изотип легких цепей иммуноглобулинов, преобладающий при иммуногистохимическом окрашивании. Свободные моноклональные легкие цепи лямбда- или (реже) каппа-изотипа определяются в крови и в моче, но содержание их ниже, чем при миеломной болезни [6]. Отложения белка амилоида в тканях метаболически инертны, тем не менее, некоторые олигомеры оказывают прямое цитотоксическое действие, что становится важным компонентом патогенеза заболевания.

АА-амилоидоз относят к вторичным формам амилоидоза, он развивается в связи с гиперпродукцией воспалительных белков, ассоциирует с хроническим воспалением, инфекциями, неопластическими процессами.

Клинически амилоидоз разделяют на системные и локальные формы.

При AL-амилоидозе наиболее часто поражается сердце, почки, реже – мягкие ткани, печень,

периферическая и/или автономная нервная система, желудочно-кишечный тракт [7]. Поражение органов желудочно-кишечного тракта при амилоидозе имеет место у 70% пациентов. Амилоидоз поражает тонкую кишку в 50% случаев, желудок – в 44%, толстую кишку – в 32% случаев, причем у больных с AL- и AA-типами амилоидоза частота поражения тех или иных отделов пищеварительного тракта различна. Мишенями для отложения аномальных легких цепей иммуноглобулинов могут быть различные органы, однако выживаемость пациентов напрямую связана с выраженностью поражения сердца. Основными причинами смерти пациентов с AL-амилоидозом являются прогрессирование сердечной недостаточности и внезапная сердечная смерть вследствие электромеханической диссоциации или жизнеугрожающих желудочковых аритмий [8].

Клиническая картина первичного амилоидоза многообразна и определяется преимущественным вовлечением в патологический процесс тех или иных органов. Первыми симптомами являются слабость и потеря веса, но на этой стадии, до появления органных симптомов, диагноз устанавливается крайне редко [9].

Cowan AJ и соавт. [10] на основании 13-летних наблюдений выявили наиболее частые клинические проявления желудочно-кишечного амилоидоза – это потеря веса (45%) и желудочно-кишечное кровотечение (36%). Lim AY и соавт. [11] сообщают о таких симптомах как диарея (45,8%), тошнота и/или рвота (29,2%). Амилоидоз толстой кишки может имитировать целый ряд заболеваний, в том числе и хронические воспалительные заболевания кишечника, ишемический колит и злокачественные опухоли толстой кишки, что связано со значительным разнообразием эндоскопической картины, включающей выраженные в различной степени гиперемии, отек, эрозии и язвы [12, 13, 14].

Эндоскопическая картина амилоидоза разнообразна: отмечают неспецифическую зернистость слизистой оболочки, эрозии, петехии, полипы, вплоть до формирования подслизистых гематом и язв [15]. Считается, что образование гематом происходит вследствие хрупкости сосудов в зонах отложения амилоида [16]. Язвенные дефекты вторичны по отношению к гематомам [17, 18]. Окончательный диагноз устанавливают на основании результатов гистологического исследования [19]. При окраске гистологического препарата Конго красным обнаруживают отложения амилоида в подслизистой основе, который при исследовании в поляризованном свете окрашивается в зеленый цвет [20]. При подозрении на амилоидоз желудочно-кишечного тракта должен выполняться забор материала не только из подозрительных, но и из неизмененных участков слизистой оболочки [21]. Ikegaya N, и соавт. [22] установили, что в случае с AL-амилоидозом фибриллы откладываются глубоко в подслизистом и мышечном слое в отличие от AA-амилоидоза, когда белок откладывается поверхностно в собственной пластинке слизистой оболочки.

К диагностике амилоидоза необходим междисциплинарный подход – важно обследовать сердечно-сосудистую и выделительную систему

[23]. Амилоидоз характеризуется прогрессирующим течением. Первичный амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов с поражением сердца диагностируется очень поздно. В случае пропущенного диагноза AL-амилоидоза около 50% пациентов умирают в течение года [24].

На протяжении многих лет лечение AL-амилоидоза было исключительно химиотерапевтическим. Такая терапия направлена на подавление пролиферации опухолевого клона плазматических клеток, снижая продукцию цитотоксических легких цепей иммуноглобулина, наиболее тропных к кардиомиоцитам и клеткам мозгового вещества почек [25, 26]. Благодаря этому снижается органная дисфункция и повышается выживаемость. За последние годы были изучены таргетные терапевтические препараты, которые оказались мощным дополнением полихимиотерапии [27, 28, 29]. При развитии осложнений, таких как кровотечение или обструкция, показано хирургическое вмешательство.

Учитывая редкость патологии, приводим наше наблюдение.

Пациентка В., 68 лет, обратилась в эндоскопический центр больницы им. С. П. Боткина для проведения плановой колоноскопии. На момент осмотра жалоб не предъявляла. При выполнении колоноскопии в верхней трети восходящей ободочной кишки на латеральной стенке на высоте утолщенной складки определялась плоская язва, неправильной формы, размером 18x10 мм, дно ее неровное, частично покрыто фибрином и грануляциями, с небольшой подслизистой гематомой (рис. 1 на цветной вклейке в журнал); в слепой кишке на латеральной стенке визуализировалась язва неправильной формы, с изъеденными контурами, размером 15x10 мм, с неровным дном, покрытым фибрином и грануляциями (рис. 2). Окружающая слизистая оболочка толстой кишки не изменена. Около баугиниевой заслонки визуализировалось эпителиальное образование на широком основании, размером до 9 мм, с ямочным рисунком гиперпластического строения. Заключение: амилоидоз? Под контролем узкого спектра света была выполнена прицельная биопсия из язвенных дефектов толстой кишки и из окружающих неизмененных тканей. При взятии биопсии умеренная контактная кровоточивость. Биопсийный материал был помещен в забуференный 10% формалин и направлен на гистологическое исследование. После окрашивания биопсийных препаратов раствором Конго красным, при микроскопии в поляризованном свете зафиксировали светло-зеленое двулучепреломление в собственной пластинке слизистой оболочки, что подтвердило диагноз амилоидоза толстой кишки.

Таким образом, клинические проявления амилоидоза толстой кишки скудные или отсутствуют, поэтому диагноз можно установить только на основании колоноскопии с биопсией с последующим морфологическим исследованием окрашенных препаратов раствором Конго красным: при микроскопии в поляризованном свете отложения амилоида в подслизистой основе приобретают зеленый цвет.

Литература | References

- Kyle R.A., Gertz M.A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol.* 1995 Jan;32(1):45–59. PMID: 7878478.
- Palladini G., Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood.* 2016 Jul 14;128(2):159–68. doi: 10.1182/blood-2016-01-629790.
- Buxbaum J.N., Dispenzieri A., Eisenberg D.S. et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid.* 2022 Dec;29(4):213–219. doi: 10.1080/13506129.2022.2147636.
- Milani P., Merlini G., Palladini G. Novel Therapies in Light Chain Amyloidosis. *Kidney Int Rep.* 2017 Nov 28;3(3):530–541. doi: 10.1016/j.ekir.2017.11.017.
- Dispenzieri A., Gertz M.A., Kyle R.A. et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004 Sep 15;22(18):3751–7. doi: 10.1200/JCO.2004.03.029.
- Kumar S.K., Dispenzieri A., Lacy M.Q. et al. Changes in serum-free light chain rather than intact monoclonal immunoglobulin levels predicts outcome following therapy in primary amyloidosis. *Am J Hematol.* 2011 Mar;86(3):251–5. doi: 10.1002/ajh.21948.
- Nesukai E.G., Danilenko A.A., Kozlyuk A.A. Amyloidosis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2016, 5: 105–117. (in Russ.)
Несукай Е. Г., Даниленко А. А., Козлюк А. А. Амилоидоз: клиника, диагностика, лечение. Украинский кардиологический журнал, 2016, 5: 105–117.
- Sanchorawala V., Sarosiek S., Sloan J.M. Safety and tolerability of daratumumab in patients with relapsed light chain (AL) amyloidosis: preliminary results of a phase II study. *Blood.* 2017;130: 507.
- Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Hayman S.R., Kumar S.K., Leung N., Gastineau D.A. Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response. *Haematologica.* 2007 Oct;92(10):1415–8. doi: 10.3324/haematol.11413.
- Cowan A.J., Skinner M., Seldin D.C. et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. *Haematologica.* 2013 Jan;98(1):141–6. doi: 10.3324/haematol.2012.068155.
- Lim A.Y., Lee J.H., Jung K.S. et al. Clinical features and outcomes of systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: a single-center experience. *Korean J Intern Med.* 2015 Jul;30(4):496–505. doi: 10.3904/kjim.2015.30.4.496.
- Lee B.S., Chudasama Y., Chen A.I., Lim B.S., Taira M.T. Colonoscopy Leading to the Diagnosis of AL Amyloidosis in the Gastrointestinal Tract Mimicking an Acute Ulcerative Colitis Flare. *ACG Case Rep J.* 2019 Nov 27;6(11): e00289. doi: 10.14309/crj.0000000000000289.
- De Casa D., Bocian J.J. Primary systemic amyloidosis simulating acute idiopathic ulcerative colitis: report of a case. *Am J Dig Dis.* 1965 Jan;10:63–74. doi: 10.1007/BF02235077.
- Rahman N., Toqeer M., Hawley I., Weston-Smith S., Whitehead M.W., Rademaker J.W., McWilliams E. Primary systemic amyloidosis presenting as idiopathic inflammatory colitis. *BMJ Case Rep.* 2011 Oct 4;2011: bcr0820114596. doi: 10.1136/bcr.08.2011.4596.
- Kastritis E., Dimopoulos MA. Recent advances in the management of AL Amyloidosis. *Br J Haematol.* 2016 Jan;172(2):170–86. doi: 10.1111/bjh.13805.
- Sasaki S., Nishikawa J., Hashimoto S., Sakaida I. Systemic AL Amyloidosis with Colonic Submucosal Hematoma. *Intern Med.* 2017;56(6):741–742. doi: 10.2169/internal-medicine.56.7756.
- Tada S., Iida M., Iwashita A. et al. Endoscopic and biopsy findings of the upper digestive tract in patients with amyloidosis. *Gastrointest Endosc.* 1990 Jan-Feb;36(1):10–4. doi: 10.1016/s0016-5107(90)70913-3.
- Palladini G., Milani P., Foli A., Basset M., Russo F., Perlini S., Merlini G. Presentation and outcome with second-line treatment in AL amyloidosis previously sensitive to non-transplant therapies. *Blood.* 2018 Feb 1;131(5):525–532. doi: 10.1182/blood-2017-04-780544.
- Iida T., Yamano H., Nakase H. Systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: Diagnosis from endoscopic and histological views. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Mar;33(3):583–590. doi: 10.1111/jgh.13996.
- Merlini G., Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003 Aug 7;349(6):583–96. doi: 10.1056/NEJMra023144.
- Fukui T., Tanimura Y., Matsumoto Y., Horitani S., Tomiyama T., Okazaki K. Incidentally Detected Amyloid Light-Chain Amyloidosis Caused by Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Possible Time-Dependent Change in Colonic Findings. *Case Rep Gastroenterol.* 2018 Dec 6;12(3):737–746. doi: 10.1159/000494919.
- Ikegaya N., Kobayashi S., Hishida A., Kaneko E., Furuhashi M., Maruyama Y. Colonic dilatation due to dialysis-related amyloidosis. *Am J Kidney Dis.* 1995 May;25(5):807–9. doi: 10.1016/0272-6386(95)90559-6.
- Desport E., Bridoux F., Sirac C., Delbes S., Bender S., Fernandez B., Quellard N., Lacombe C., Goujon J.M., Lavergne D., Abraham J., Touchard G., Fermand J.P., Jaccard A.; Centre national de référence pour l'amylose AL et les autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales. AL amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Aug 21;7:54. doi: 10.1186/1750-1172-7-54.
- Karamitsos T.D., Piechnik S.K., Banyersad S.M. et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013 Apr;6(4):488–97. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.11.013.
- Palladini G., Hegenbart U., Milani P. et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood.* 2014 Oct 9;124(15):2325–32. doi: 10.1182/blood-2014-04-570010.
- Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S. et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therap.* 2020;29(1):13–24 (In Russ.) doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24.
Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза//Клиническая фармакология и терапия. – 2020; 29(1):13–24.
- Palladini G., Perfetti V., Perlini S. et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood.* 2005 Apr 1;105(7):2949–51. doi: 10.1182/blood-2004-08-3231.
- Wechalekar A.D., Goodman H.J., Lachmann H.J., Offer M., Hawkins P.N., Gillmore J.D. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2007 Jan 15;109(2):457–64. doi: 10.1182/blood-2006-07-035352.
- Kumar S.K., Hayman S.R., Buadi F.K. et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. *Blood.* 2012 May 24;119(21):4860–7. doi: 10.1182/blood-2012-01-407791.

К статье

Клинико-эндоскопическая диагностика амилоидоза толстой кишки (стр. 156–159)

To article

Clinic-endoscopic diagnostics of amyloidosis of colonic (p. 156–159)

Рисунок 1.

Эндофото. Амилоидоз восходящей ободочной кишки

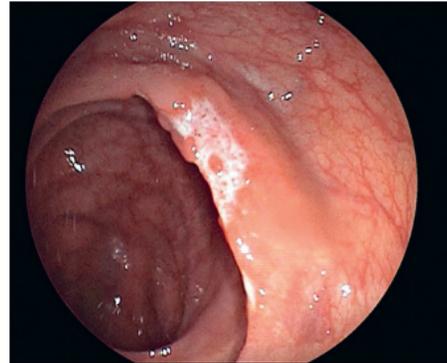


Рисунок 2.

Эндофото. Амилоидоз слепой кишки

