

## گزارش یک مورد آمیلوئیدوز اولیه

دکتر منصور ثالثی\*، دکتر منصور کریمی فر\*، دکتر پیمان متقی\*،  
دکتر زهرا سید بنکدار\*، دکتر هادی کریم زاده\*، دکتر پروین رجبی\*\*

\* فوق تخصص روماتولوژی، استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.  
\*\* فلوشیپ در ماتوپاتولوژی، استاد گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۷/۳/۳۱

تاریخ پذیرش: ۸۷/۵/۱۱

## چکیده

آمیلوئیدوز اولیه، شایعترین فرم آمیلوئیدوز سیستمیک است و علائم کلینیکی آن در ارتباط با منطقه و وسعتی است که آمیلوئید رسوب می‌کند. اکثر ارگان‌های بدن به جز CNS در این بیماری گرفتار می‌شوند (قلب، کلیه‌ها، کبد، دستگاه گوارش، طحال، تیروئید، آدرنال، غدد لنفاوی، مغز استخوان، ریه، سینوویوم، پوست، عضلات اسکلتی و زبان).

ما بیمار ۴۳ ساله‌ای را با علائم سفتی بدن و مفاصل (Scleroderma skin like)، دردهای مکانیکال غیراختصاصی، شانه‌های بزرگتر از حد معمول، دیسفاژی، گرفتگی صدا، ضایعات پاپولار پوستی و علائم سندرم تونل کارپ شرح می‌دهیم که به علت تنگی نفس در بیمارستان بستری شده بود. در بیوپسی پوست بیمار اپی‌درم اندکی آتروفی و در ناحیه درم پاپیلری رسوب مواد آمورف اتوزینوفیل دیده شد و در رنگ آمیزی Congo-red آمیلوئیدوز تأیید گردید.

مقدمه:

گزارش مورد:

آمیلوئیدوز اولیه، بزرگی زبان، Shoulder pad sign.

واژگان کلیدی:

۷ تعداد صفحات:  
۲ تعداد جدول‌ها:  
۵ تعداد نمودارها:  
۲۲ تعداد منابع:

دکتر منصور ثالثی، روماتولوژیست، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران.

آدرس نویسنده مسئول:

E-mail: salesi@med.mui.ac.ir

## مقدمه

آمیلوئیدوز اولیه شایعترین فرم آمیلوئیدوز سیستمیک است. اگر چه این بیماری نادر در نظر گرفته می‌شود ولی شیوع دقیق آن هنوز مشخص نیست (۱). پاتولوژی بیماری و همچنین سندرم کلینیکی به طور مستقیم در ارتباط با منطقه و وسعتی است که آمیلوئید رسوب می‌کند. در این بیماری، هر ارگانی در بدن به جز CNS ممکن است درگیر شود (البته این بیماری اعصاب محیطی را درگیر می‌کند). نوروپاتی حسی-عصبی و اتونوم تظاهر شایع آمیلوئیدوز است.

قلب، کلیه‌ها و کبد در این بیماری به طور واضحی گرفتار می‌شوند، البته سایر ارگان‌ها شامل دستگاه گوارش، طحال، تیروئید، آدرنال، غدد لنفاوی، مغز استخوان و ریه نیز درگیر می‌شوند. در فرم اولیه آمیلوئیدوز سینوویوم، پوست، عضلات اسکلتی و زبان گرفتار می‌گردند (۲).

در آمیلوئیدوز کلیه، آمیلوئید به طور معمول در گلومرول رسوب می‌کند و سندرم نفروتیک شایعترین تظاهر بیماریست که با پروتئینوری شدید همراه است (۳-۴). در درگیری قلبی بیماری دوره طولانی‌تری دارد و علامت مشخصه آن به صورت کاردیومیوپاتی تحدیدی (Restrictive cardiomyopathy) می‌باشد (۲).

درگیری دستگاه گوارش در آمیلوئیدوز اولیه به دو فرم بیشتر دیده می‌شود، یکی اختلالات حرکتی و دیگری خونریزی از دستگاه گوارش. انفیلتراسیون کبدی به عنوان یکی از علائم اصلی آمیلوئیدوز در نظر گرفته می‌شود (۵).

نوروپاتی محیطی که تظاهر شایع آمیلوئیدوز اولیه است در ۲۰٪ افراد دیده می‌شود که بیشتر با علائم

پاراستزی در اندام تحتانی شروع می‌گردد و به تدریج به سمت پروگزیمال پیشرفت می‌کند (۶).

آمیلوئیدوز ریوی دو تظاهر کلینیکی دارد (۷)، یکی به صورت توده‌های تومورال آمیلوئید در پارانشیم ریه همراه با بزرگی غدد لنفاوی هیلوم و اطراف تراشه و دیگری به صورت انفیلتراسیون منتشر اینترستیشیال پارانشیم ریه. فرم دوم درگیری ریه باعث حالت "ریه‌ی سفت" (Stiff lung) می‌گردد و در تست عملکرد ریه، خود را به صورت علائم تحدیدی (Restrictive pattern) نشان می‌دهد (۲).

مهمترین تظاهر خونی آمیلوئیدوز اولیه به صورت پورپورا می‌باشد که در نتیجه‌ی انفیلتراسیون دیواره‌ی عروق با مواد آمیلوئیدی است و باعث شکننده شدن آنها می‌گردد (۲). تظاهرات عضلانی-اسکلتی و مفصلی آمیلوئیدوز شامل انفیلتراسیون عضلات اسکلتی است که باعث پسودوهیپرتروفی (Pseudohypertrophy) آنها می‌گردد. بزرگی زبان (Macroglossia) ناشایع است و در حدود ۱۰٪ افراد دچار آمیلوئیدوز دیده می‌شود، ولی اگر وجود داشته باشد، علامت پاتوگنومیک آمیلوئیدوز است. برجسته‌ترین فرم درگیری مفصلی در آمیلوئیدوز اولیه علامت پد شانه (Shoulder pad sign) است که در نتیجه‌ی انفیلتراسیون تاندونی کپسول مفصلی با آمیلوئید است. این پروسه در اطراف مفصل هیپ نیز اتفاق می‌افتد که می‌تواند باعث بروز تغییرات غیر طبیعی در این مفصل گردد و محدودیت حرکت ایجاد کند. درگیری مچ دست می‌تواند باعث سندرم تونل کارپ شود (۲).

## پاتوژنز، پروگنوز، درمان

پروسه پاتولوژیک اصلی در آمیلوئیدوز اولیه،

بستری گردید.

بیمار از ۵ ماه قبل از دچار سفتی در پوست بدن و مفاصل شده بود و از دردهای مکانیکال غیر اختصاصی در این مدت شکایت داشت. بیمار همچنین از کاهش محدوده‌ی حرکات در اکثر مفاصل شکایت داشت. بیمار اظهار می‌کرد که شانه‌هایش مقداری بزرگتر از حد معمول است.

از سه ماه قبل بیمار نسبت به بلع جامدات دیسفاژی پیدا کرده و از دو ماه قبل دچار گرفتگی صدا شده بود و ذکر می‌کرد که در طی این مدت از تنگی نفس‌های دوره‌ای رنج می‌برده است.

بیمار سال گذشته یکبار به علت تنگی نفس بستری شده بود و همچنین سابقه عمل جراحی سندرم تونل کارپ را در ۵ سال قبل داشت. در طول این مدت سابقه مصرف داروهای مختلفی از جمله پردنیزولون به صورت نامرتب را ذکر می‌نمود.

در معاینه‌ی پوست بدن و صورت، حالت سفتی خمیری شکل داشت که در دیستال اندامها این سفتی بیشتر به نظر می‌رسید و در کل پوست حالت Scleroderma skin like به نظر می‌رسید. بیمار یک سری ضایعات پاپولار واکسی‌فرم در پشت پلک‌ها، گردن، زیر سینه‌ها، کشاله ران و زیر بغل دیده داشت (شکل ۱ و ۲).



شکل ۱. ضایعات پاپولار واکسی‌فرم در پشت پلک‌ها.

دیسکرازی منوکلونال پلاسما سل می‌باشد، زیر واحدهای (Subunit) پروتئینی فیبریل‌های AL از ایمونوگلوبولین‌های با زنجیره سبک گرفته شده که محصول یک کلون منفرد لنفوسیت‌های B است (۸). زنجیره‌های سبک لامبدا ( $\lambda$ ) در آمیلوئیدوز اولیه بیش از زنجیره‌های سبک کاپا ( $\kappa$ ) دیده می‌شود (۹).

مطالعات وسیع کلینیکی نشان داده است که متوسط بقای بیماران آمیلوئیدوز بین ۱۸ تا ۲۴ ماه پس از تشخیص بافت شناسی است (۱). موضوع قابل توجه این که افرادی که درگیری قلبی و نارسایی قلب (Congestive heart failure) پیدا می‌کنند، طول عمر کوتاه‌تری دارند (۲).

تنها درمان مشخص آمیلوئیدوز اولیه کموتراپی با موادی است که بر روی گسترش کلون پلاسما سل‌ها تأثیر دارد. شایعترین رژیم کموتراپی ترکیبی از ملفالن و پردنیزولون است (۹). بعضی از افراد، به خصوص آن‌هایی که پروتئینوری و سندرم نفروتیک دارند، پاسخ دراماتیک به کموتراپی می‌دهند (۱۰). درمان‌های غیر اختصاصی دیگر نیز در بیماران آمیلوئیدوز مهم است؛ به عنوان مثال استفاده از دیورتیک‌های قوی در بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک و CHF می‌تواند باعث افزایش طول عمر شود. یکی از مهمترین جنبه‌های درمانی در بیماران آمیلوئیدوز اولیه این است یک بررسی کامل از ارگان‌های بدن به عمل آمده، میزان درگیری هر کدام مشخص شود و برای بیمار توضیح داده شود که این بیماری چیست و چه انتظاری از درمان باید داشته باشد (۲).

### گزارش مورد

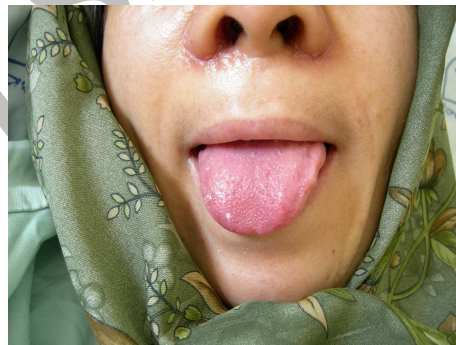
در تاریخ ۲۲ فروردین ۱۳۷۸ خانم ۴۳ ساله‌ای با تنگی نفس در بخش روماتولوژی بیمارستان الزهرا (س)

گزارش شد. در سونوگرافی شکم، اندازه کبد و طحال طبیعی و وریدهای داخل کبدی اندکی Prominent بود، IVC دیلاته و مختصر افیوژن پلورال سمت چپ رویت می‌شد. در اسپیرومتری ریه وضعیت Restrictive داشت و Barium swallow بیمار نیز حاکی از Early esophageal dysmotility و Some degree of Gastro-esophageal reflux گزارش شد. در رادیوگرافی دست دانسیته استخوانی طبیعی بود و اروزیون یا خوردگی دیده نشد. در جدول ۱ و جدول ۲، مشروح یافته‌های آزمایشگاهی بیمار آورده شده است.



شکل ۲- ضایعات پاپولار واکسی فرم در زیر بغل.

شانه‌ها برجسته‌تر از حد معمول به نظر می‌رسید و زبان مختصری بزرگتر از حد معمول بود به صورتی که آثار دندان‌ها بر روی آن مشخص بود (شکل ۳).



شکل ۳- وضعیت زبان بیمار که آثار دندان‌ها بر روی آن هویداست.

جدول ۱. یافته‌های آزمایشگاهی نمونه خون بیمار.

WBC	۵۷۰۰	AST	۳۳
Hb	۱۱	ALT	۲۶
Plt	۶۲۴۰۰۰	ALKP	۱۵۲
ESR	۵۵	PT	۱۴
CRP	Negative	PTT	۷۴
RF	Negative	INR	۱/۳
BUN	۷	TG	۹۷
Cr	۰/۹	CHOL	۱۲۹
Ca	۹/۸	LDL	۸۷
P	۴/۵	HDL	۲۳
Na	۱۳۷	T3	۱۳۳
K	۳/۸	T4	۶/۵
CPK	۵۷	TSH	۴/۲
LDH	۴۶۶		

جدول ۲. یافته‌های آزمایشگاهی نمونه ادرار بیمار.

نمونه ادرار		نمونه ادرار ۲۴ ساعته	
Pr	++	V	۲۹۰۰
PH	۵	Cr	۶۵۵
Blood	+	Pr	۱۵۶۶
WBC	۳-۴		
RBC	۴-۶		
Granular cast	۱		
SG	۱۰۱۵		

تیروئید بیمار طبیعی و در خط وسط بود. در معاینه قلب صدای اول افزایش داشت و سمع ریه طبیعی بود. شکم نرم و ارگانومگالی لمس نشد، در اندام‌ها نبض‌ها قرینه و ملموس بود. معاینه‌ی مفاصل محوری و محیطی طبیعی بود و تست فالن در هر دو دست در ۳۰ ثانیه مثبت بود. در لارنگوسکوپي غیرمستقیم ضایعه پاتولوژیکی دیده نشد فقط مختصر اریتم سطح خلفی لارنکس دیده شد.

#### بررسی پاراکلینیک:

در اکوکاردیوگرافی قلب بیمار،

Moderate RVE, Moderate PH, Severe LVH, EF=50-55% PAP: 55, MR2+, TR+

پروتئینوری، ادم، هپاتواسپلنومگالی، نارسایی قلب و سندرم تونل کارپ (۱۳-۱۱، ۴). بیماری‌های اصلی که ممکن است به آمیلوئیدوز ارتباط داشته باشد شامل میلوم مولتیپل، ماکروگلوبولمی والدنشتروم و اختلالات بدخیم پلاسما سل‌ها یا لنفوپلاسما سل‌ها می‌باشد (۱۱، ۴).

آمیلوئیدوز اولیه که تحت عنوان AL آمیلوئیدوز شناخته می‌شود، شامل اختلال پرولیفراتیو کلونال پلاسما سل‌هاست که در آن فیبریل‌های منوکلونال زنجیره‌ی سبک در کلیه و سایر بافت‌ها (کبد، قلب و سیستم اعصاب محیطی) رسوب می‌کنند (۱۷-۱۴). پرولیفراسیون پلاسما سل‌ها در AL آمیلوئیدوز، باعث ایجاد پاراپروتئین در سرم یا ادرار در حدود ۹۰٪ موارد می‌گردد (۱۸، ۴). در یک مطالعه، منوزومی کروموزوم ۱۸ شایعترین ابنورمالیتی بوده و همچنین تری‌زومی بعضی از کروموزوم‌ها دیده شده است (۱۹).

اثبات بافت‌شناسی وجود آمیلوئید برای تشخیص لازم است. درصد بالای موفقیت را می‌توان با استفاده از روش‌هایی که کمتر تهاجمی است نیز به دست آورد. در مطالعات قبلی میزان موفقیت اسپیراسیون چربی شکمی ۸۰-۶۰ درصد، بیوپسی رکتوم ۷۰-۵۰ درصد، بیوپسی مغز استخوان (۵۵-۵۰ درصد) و پوست ۵۰ درصد گزارش شده است (۲۲-۲۰، ۴). در بعضی از بیماران به علت کمبود فاکتور X تمایل به خونریزی بیشتر است که این موضوع انجام بیوپسی را دشوار می‌کند.

درمان آمیلوئیدوز اولیه، کموتراپی است؛ شایعترین رژیم کموتراپی ملفالان به علاوه پردنیزولون است (۹). درمان‌های غیر اختصاصی شامل دیورتیک‌ها می‌تواند باعث افزایش طول عمر شود.

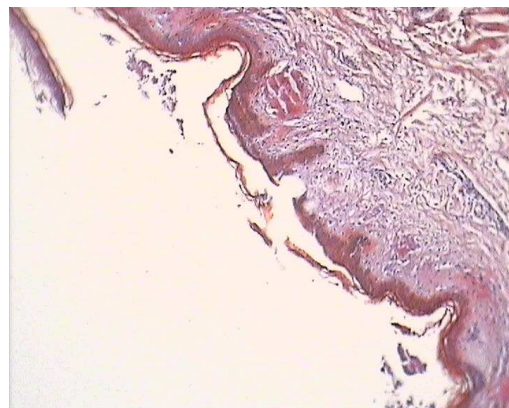
در پروتئین الکتروفورز سرم، Alb: ۵۲/۹،  $\alpha_1$ : ۴/۲،  $\alpha_2$ : ۱۶/۴،  $\beta$ : ۱۳/۲،  $\gamma$ : ۱۳.

از بیمار بیوپسی پوست به عمل آمد، در بررسی میکروسکوپی اپی‌درم اندکی آتروفی و در ناحیه درم پایلری رسوب مواد آمورف ائوزینوفیل به چشم می‌خورد که احتمال آمیلوئیدوز را به قوت مطرح می‌نمود (شکل ۴).



شکل ۴: نمای میکروسکوپی اپی‌درم.

در رنگ‌آمیزی Congo-red نیز آمیلوئیدوز تأیید گردید (شکل ۵).



شکل ۵: نمای میکروسکوپی اپی‌درم در رنگ‌آمیزی Congo-red

## بحث

آمیلوئیدوز اولیه می‌تواند به صورت علایم متنوع سیستمیک خود را نشان دهد؛ علایمی چون

## References

1. Kyle RA, Gertz MA. Systemic amyloidosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990; 10(1): 49-87.
2. Merrill D. Benson, Immunoglobulin, light-chain amyloid (primary) amyloidosis. In: Koopman W, Editor. *Arthritis and Allied Conditions*. Baltimore: Williams & Wilkins; 2005. p. 1937-43.
3. Brandt KD, Cathcart ES, Cohen AS. A clinical analysis of the course and prognosis of 42 patients with amyloidosis. *Am J Med* 1968; 44(6): 955-69.
4. Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL): Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983; 58(10): 665-83.
5. Rubinow A, Koff RS, Cohen AS. Severe intrahepatic cholestasis in primary amyloidosis. A report of 4 cases and a review of the literature. *Am J Med* 1978; 64(6): 937-46.
6. Kyle R, Bayrd E. Amyloidosis. Review of 236 cases. *Medicine* 1975; 54(4): 271-99.
7. Celli BR, Rubinow A, Cohen AS, Brody JS. Patterns of pulmonary involvement in systemic amyloidosis. *Chest* 1978; 74(5): 543-7.
8. Glenner GG, Terry W, Harada M, Isersky C, Page D. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analysis. *Science* 1971; 172(988): 1150-1.
9. Skinner M, Benson MD, Cohen AS. Amyloid fibril protein related to immunoglobulin lambda-chains. *J Immunol* 1975; 114(4): 1433-5.
10. Kyle RA, Wagoner RD, Holley KE. Primary systemic amyloidosis: resolution of the nephrotic syndrome with melphalan and prednisone. *Arch Intern Med* 1982; 142(8): 1445-7.
11. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The  $\beta$ -fibrilloses. *N Engl J Med* 1980; 302(23): 1283-92.
12. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with  $^{125}\text{I}$ -labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med* 1990; 323(8): 508-13.
13. Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. *Br J Haematol* 2001; 114(3): 529-38.
14. Preud'homme JL, Aucouturier P, Touchard G, Striker L, Khamlichi AA, Rocca A, et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. *Kidney Int* 1994; 46(4): 965-72.
15. Buxbaum JN, Chuba JV, Hellman GC, Solomon A, Gallo GR. Monoclonal immunoglobulin deposition disease: Light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis. Clinical features, immunopathology, and molecular analysis. *Ann Intern Med* 1990; 112(6):455-64.
16. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32(1):45-59.
17. Tirzaman O, Wahner-Roedler DL, Malek RS, Sebo TJ, Li CY, Kyle RA. Primary localized amyloidosis of the urinary bladder: A case series of 31 patients. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(12): 1264-8.
18. Sanders PW, Herrera GA, Kirk KA, Old CW, Galla JH. Spectrum of glomerular and tubulointerstitial renal lesions associated with monotypic immunoglobulin light chain deposition. *Lab Invest* 1991; 64(4): 527-37.
19. Fonseca R, Ahmann GJ, Jalal SM, Dewald GW, Larson DR, Therneau TM, et al. Chromosomal abnormalities in systemic amyloidosis. *Br J Haematol* 1998; 103(3): 704-10.
20. Duston, MA, Skinner M, Shirahama T, Cohen AS. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat pad aspiration; Analysis of four years'experience. *Am J Med* 1987; 82(3): 412-4.
21. Duston MA, Skinner M, Meenan RF, Cohen AS. Sensitivity, specificity, and predictive value of abdominal fat aspiration for the diagnosis of amyloidosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32(1): 82-5.
22. Sungur C, Sungur A, Ruacan S, Arik N, Yasavul U, Turgan C, et al. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familial Mediterranean fever. *Kidney Int* 1993; 44(4): 834-6.

## Case Report

Journal of Isfahan Medical School  
Vol 26, No 91, Winter 2009

Received: 20.6.2008  
Accepted: 1.8.2008

**Primary Amyloidosis (a case report)**

Mansour Salesi<sup>\*</sup>, Hadi Karimzadeh<sup>\*</sup>, Mansoor Karimifar<sup>\*</sup>,  
Peyman Mottaghi<sup>\*</sup>, Zahra Sayed bonakdar<sup>\*</sup>, Parvin Rajabi<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup>Assistant Professor of Rheumatology, Department of Rheumatology, Al-zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>\*\*</sup>Professor of Pathology, Fellowship of Dermatopathology, Department of Pathology, Al-zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

**Background:** Primary amyloidosis is the most prevalent form of systemic amyloidosis and clinical sign of this disease is in association with the extent of amyloid deposition in organ systems. Most of the organs, except central nervous system, involved in this disease (heart, kidneys, liver, GI system, spleen, thyroid, adrenals, lymph nodes, bone marrow, lung, synovium, skin, skeletal muscle and tongue).

**Case Presentation:** We describe a 43 years Iranian female patient with sign of hardness of skin and joints (scleroderma skin like), nonspecific mechanical pain, shoulder bigness, dysphasia, hoarseness, popular skin lesions, and signs of carpal tunnel syndrome, which hospitalized because of dyspnea. In the skin biopsy and with light microscopy there was epidermal atrophy and in papillary dermis deposition of amorphous eosinophilic material. In congo-red staining amyloidosis was proved.

**Conclusion:** In spite of this point that the primary amyloidosis is the most prevalent form of systemic amyloidosis, in our country this is the very rare disease and the diagnosis especially in early stages is difficult. In early stages, skin manifestations of disease can confuse with other diseases like hypothyroidism and scleroderma in edematous stage and in our patient waxy form papules was similar to familiar hypercholesterolemia. Because of this presentation we fall in mistake in primary evaluation but the proteinuria cause the suspicious of amyloidosis and finally the diagnosis.

**Key words:** Shoulder pad sign, tongue bigness, primary amyloidosis

**Page count:** 7

**Tables:** 2

**Figures:** 5

**References:** 22

**Address of Correspondence:** Mansour Salesi, Department of Rheumatology, Al-Zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.  
E-mail: salesi@med.mui.ac.ir