

О.О.Дядик<sup>1</sup>  
О.С.Балтѡнкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика Київ

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця Київ

**Ключові слова:** амілоїдоз, гістохімічне, імуногістохімічне дослідження,  $\lambda$ -,  $\kappa$ -легкі ланцюги імуноглобуліну, АА амілоїд.

Надійшла: 25.08.2016

Прийнята: 11.09.2016

УДК 616.12-003.821-091.8-074/.076

## СИСТЕМНИЙ АМІЛОЇДОЗ З ПЕРЕВАЖНИМ УРАЖЕННЯМ СЕРЦЯ: ОРИГІНАЛЬНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

**Реферат.** Мета роботи: виявити особливості ураження серця при системному амілоїдозі. Під час дослідження були використані методи аутопсійної діагностики, макро-, мікроскопічного, в тому числі гісто- та імуногістохімічного досліджень. Серце є домінуючим органом-мішенню при системному амілоїдозі. Відзначаються труднощі діагностики, що, відповідно, вимагає ретельної морфологічної верифікації із залученням гістохімічного та імуногістохімічного досліджень.

**Morphologia.** – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 139-143.

© О.О.Дядик, О.С.Балтѡнкова, 2016

✉ alena0566@gmail.com

**Dyadyk O.O., Baltonkova O.S. System amyloidosis with predominant heart disease: own observations.**

**ABSTRACT. Background.** It is difficult to diagnose amyloidosis at the early stages of disease progress due to long-term symptom-free progression. Several organs are involved in the pathologic process by AL-amyloidosis of predominant number of patients (69%); about 20% have cardiac symptoms and only in 5% of cases the isolated heart disease. **Objective:** identify peculiarities of heart damage by amyloidosis on the basis of morphologic study of cases with system amyloidosis and justify morphology of amyloid cardiomegaly. **Methods.** Material for the research was taken during corpse dissection: male - 62 years old and female - 63 years old. In the course of the research autopsy, macro-, microscopic methods, as well as histo- and immunohistochemical methods were used. **Results.** The amyloidosis was identified after the dissection according to specific outer appearance of organs. Specific histochemical and immunohistochemical reaction for amyloidosis detection were carried out. Taking into account pathomorphological research data and amyloid immunophenotyping, the primary (system) amyloidosis with predomination of  $\lambda$ -,  $\kappa$ -light immunoglobulin chains was identified. **Conclusions.** The heart is the dominant target organ for systemic amyloidosis. Specification of morphological verification including histochemical and immunohistochemical methods is needed to improve diagnostic algorithms.

**Key words:** amyloidosis, histochemical, immunohistochemical research,  $\lambda$ -,  $\kappa$ -light immunoglobulin chains, AA amyloid.

### Citation:

Dyadyk OO, Baltonkova OS. [System amyloidosis with predominant heart disease: own observations]. *Morphologia*. 2016;10(3):139-43. Ukrainian.

### Вступ

Амілоїдоз – стромально-судинний диспротеїноз, що характеризується глибоким порушенням білкового обміну, появою аномального фібрилярного білка і накопиченням в проміжній тканині та стінках судин складної речовини – амілоїду [1].

Специфіка фібрилярного білка амілоїду дозволяє виділити декілька видів системного амілоїдозу, серед яких AL-, AA-, спадковий та старечий, або сімейний, амілоїдоз. Найчастіше зустрічається системний AL- (первинний) та AA- (вторинний) амілоїдоз. Основою розвитку AL-амілоїдозу є дефект моноклональних популяцій плазматичних клітин кісткового мозку, які починають продукувати аномальний парапротеїн, що володіє амілоїдними властивостями. Сьогодні

оцінити поширеність AL-амілоїдозу в Україні неможливо, такі показники ніхто не розраховував. За даними Національного центру медичної статистики США поширеність амілоїдозу становить 5 випадків на 100000. AL-амілоїдоз виникає під час відсутності інших захворювань і відноситься до вельми рідкісної патології [2].

Амілоїдоз складно діагностувати на ранніх стадіях розвитку захворювання через тривалий безсимптомний перебіг. У більшості пацієнтів (69%) при AL-амілоїдозі в патологічних процес залучено декілька органів. Кардіальні симптоми мають близько 20% хворих, і лише в 5% випадків зустрічається ізольоване ураження серця [3]. Наявність амілоїдозу серця вказує на найгірший прогноз у порівнянні з ураженням інших органів в зв'язку зі швидким прогресуванням захворю-

вання і розвитком застійної серцевої недостатності [4]. Саме це обумовлює актуальність даної теми.

**Мета:** виявити особливості ураження серця при амілоїдозі на підставі морфологічного дослідження випадків системного амілоїдозу і обґрунтувати морфологію амілоїдної кардіомегалії у контексті патогномічного симптому амілоїдозу серця.

#### Матеріали та методи

Матеріал для дослідження був отриманий при розтині трупів: чоловіка 62 років та жінки 63 років. Під час дослідження були використані методи аутопсійної діагностики, макро-, мікроскопічного, в тому числі й гісто- та імуногістохімічного досліджень. Зрізи 4-5 мкм забарвлювались гематоксиліном та еозином, Конго-рот, ставилась PAS-реакція. Для встановлення типу амілоїду нами було використано імуногістохімічне дослідження (ІГХД) із маркерами AL та AA типів амілоїду. Для цього ми використовували моноклональні антитіла до  $\lambda$ -,  $\kappa$ -легких ланцюгів імуноглобуліну, AA амілоїду (всі фірми DAKO), систему візуалізації DAKO Advance. Мікроскопічне дослідження препаратів проводили на мікроскопі Olympus BX43, камера SC100 та Carl Zeiss Primo Star з камерою Axioscam 105.

#### Результати та їх обговорення

У першому випадку чоловік 62-ох років звернувся зі скаргами на слабкість, набряки кінцівок, відчуття перебоїв у роботі серця, біль за грудиною. З анамнезу відомо, що вважає себе хворим протягом декількох років тривалого періоду. При об'єктивному дослідженні відмічається підвищений тиск, аритмія, виразний нефротичний синдром. При проведенні ультразвукового дослідження серця виявлено збільшення його розмірів переважно за рахунок правих відділів, а саме – правого передсердя. Клінічно виразний нефротичний синдром, збільшений об'єм серця, переважно за рахунок правого відділу, дали змогу прижиттєво припустити наявність системного амілоїдозу у даного хворого. Хворий помер раптово.

На розтині: серцева сорочка ціла, в порожнині до 130 мл світлої, солом'яного кольору рідини. Серце неправильної пірамідальної форми, розмірами 19x13,5x9,5 см, масою 970 г, на поверхні серця крововиливів немає (рис. 1).

Праве передсердя щільне на дотик, білувато-рожевого кольору. Діаметром до 8см, довжина окружності правого передсердно-шлуночкового отвору 12,5 см, товщина стінки передсердя на деяких ділянках до 0,8 см. Товщина стінки правого шлуночка – 0,5 см. Ліве передсердя рожево-синюшне, щільне, периметр мітрального клапану 11 см. Товщина стінки лівого шлуночка – 2,2 см, міжшлуночкової перегородки – 1,9 см. Сосочкові м'язи і хорди гіпертрофовані. М'яз серця на дотик щільний, на розрізі коричнево-синюшний, зі

світлими ділянками з сальним блиском.



Рис. 1. Хворий Н., 62 роки. Серце збільшене за рахунок правих відділів, особливо правого передсердя.

При гістологічному дослідженні: в правому та лівому передсерді повнокрів'я судин, виражена гіпертрофія м'язових волокон, дистрофічні зміни в них, дрібні міжклітинні крововиливи; в стромі дифузне нерівномірне, в тому числі і в судинах різного калібру, різко звужуючі їх просвіт, а також периваскулярно, відкладення великої кількості гомогенних безструктурних рожевих мас, які дають позитивне забарвлення за Конго-рот (рис. 2). Поряд з цими змінами має місце різко виражене осередкове розростання сполучної тканини.

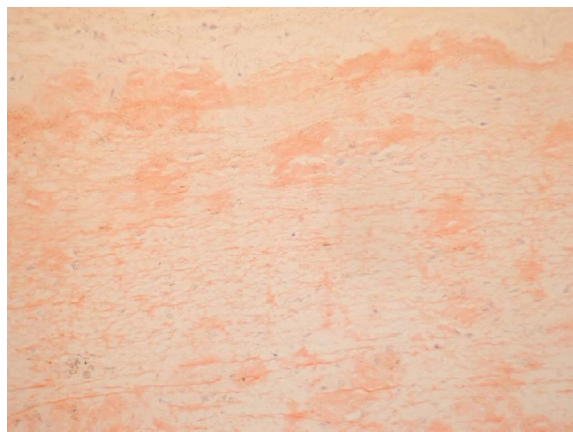


Рис. 2. Хворий Н., 62 роки. Праве передсердя. Відкладення амілоїдних мас. Забарвлення за Конго-рот,  $\times 200$ .

В ткани міокарду, як правого, так і лівого шлуночків, між шлуночкової перегородки спостерігається гіпертрофія кардіоміоцитів, дистрофічні зміни в частині клітин, дифузне нерівномірне,

в тому числі і в судинах різного калібру, звужуючи їх просвіт, периваскулярне відкладення гомогенних безструктурних рожевих мас, які дають позитивне забарвлення за конго-рот.

Нирки, наднирники, селезінка, печінка щільні за консистенцією, на розрізі мали специфічний «сальний» блиск.

Таким чином, враховуючи специфічний зовнішній вигляд органів, запідозрили після розтину системний амілоїдоз. Окрім звичайного забарвлення зрізів гематоксилином та еозином нами було застосовано специфічна гістохімічна реакція із Конго-рот та імуногістохімічне дослідження для виявлення амілоїдозу. Мікроскопічно виявлено в стромі передсердь, міокарді, нирках,

стромі печінки і наднирників, протоках та судинах підшлункової залози дифузне нерівномірне відкладення великої кількості гомогенних безструктурних рожевих мас, що дають позитивне забарвлення з Конго-рот. При фенотипуванні амілоїду  $\lambda$ -,  $\kappa$ -легкі ланцюги імуноглобулінів давали позитивне забарвлення (коричневий колір) (рис. 3а та 3б), АА-протеїн – негативне.

На підставі клінічних, морфологічних, гісто- та імуногістохімічних даних був встановлений остаточний патологоанатомічний діагноз – системний (первинний) AL-амілоїдоз з переважним ураженням серця, ураженням нирок, селезінки, надниркових залоз, печінки, підшлункової залози.

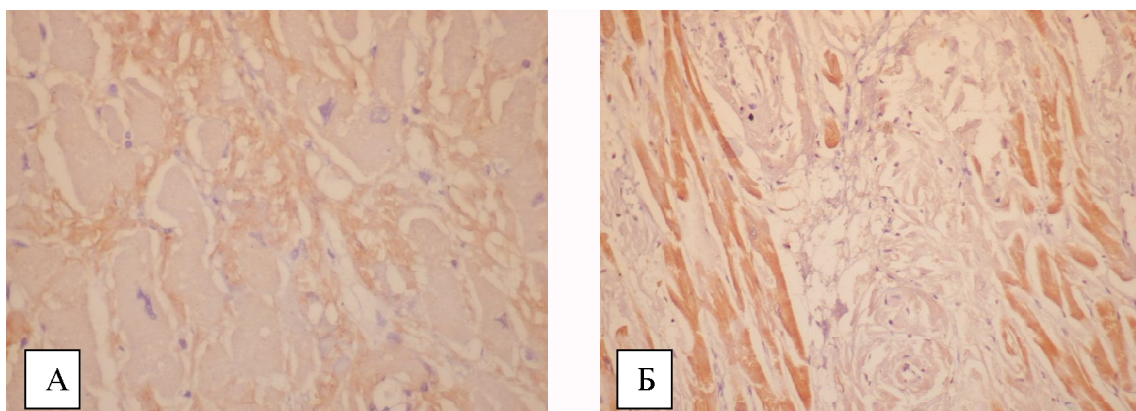


Рис. 3. А. Хворий Н., 62 роки. Позитивне забарвлення на  $\lambda$ -легкі ланцюги імуноглобуліну. Б. Хворий Н., 62 роки. Позитивне забарвлення на  $\kappa$ -легкі ланцюги імуноглобуліну. ІГХД,  $\times 400$ .

Перейдемо до другого випадку: жінка 63-ох років вважала себе хворою протягом півроку, звернулась зі скаргами на задишку при мінімальному фізичному навантаженні, набряки, перебої у роботі серця.

При проведенні ультразвукового дослідження серця виявлено значне потовщення стінок міокарда, зниження скоротливої здатності переважно за рахунок потовщення міжшлункової перегородки та передньої стінки. Нефротичний синдром та збільшений об'єм серця дали змогу припустити амілоїдоз у даної хворої. Хвора також померла раптово. Розміри серця 17х9х5 см, верхівка заокруглена (рис. 4).

Перикард блискучий, в його порожнині близько 100 мл прозорої жовтуватої рідини. В порожнинах серця згортки крові, не прикріплені до стінок. Передсердно-шлункові отвори вільно прохідні, стулки клапанів серця малорухомі, стовщені за рахунок крайового склерозу, аортальний клапан стовщений, ріжеться з хрустом, прохідний, вільний від тромботичних нашарувань. Товщина стінки лівого шлуночка 2,8 см, правого – 0,6 см, міжшлункової перегородки – 2,2 см. Міокард на розрізі блискучий, дрябкий, сіро-

жовтого кольору, блідий, з ділянками нерівномірного кровонаповнення, прошарками сполучної тканини. Отже, виявлено гіпертрофію стінок серця, міокард блискучий, дрябкий, сіро-жовтого кольору, блідий, з ділянками нерівномірного кровонаповнення; ущільнені, з «сальним» блиском нирки, селезінки; наявні склеротичні зміни в судинах, застійні явища в легенях, печінці.

У міокарді – різко виражена гіпертрофія кардіомиоцитів, частина клітин – без'ядерні, різко збільшені в розмірі за рахунок рожевих гомогенних і/або фібрилярних мас, в частині судин переважно різного калібру – потовщення за рахунок відкладення гомогенних мас, аналогічного виду відкладення в стромі між кардіомиоцитами (рис. 5).

Селезінка – відкладення гомогенних рожевих мас з практично повним заміщенням частини фолікулів, відкладення гомогенних мас в стінках судин з потовщенням їх і звуженням просвіту. Нирки – виражені дистрофічні змін в каналцях, некроз епітелію частини каналців, в частині судин потовщення стінки за рахунок нерівномірно вираженого відкладення гомогенних рожевих мас.





Рис. 4. Хвора К., 63 роки. Серце збільшене за рахунок правих відділів, особливо правого передсердя.

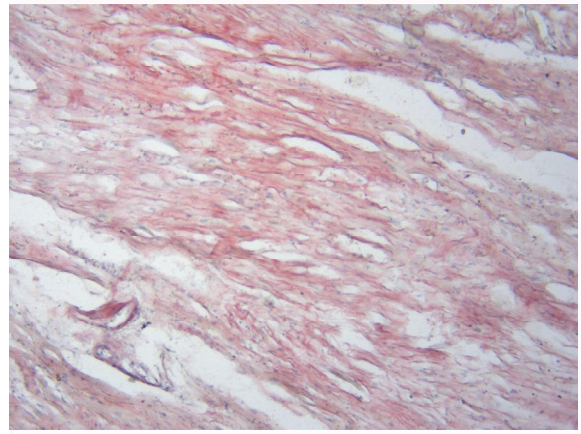
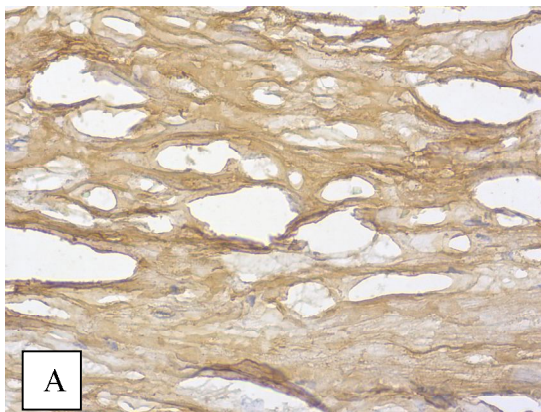


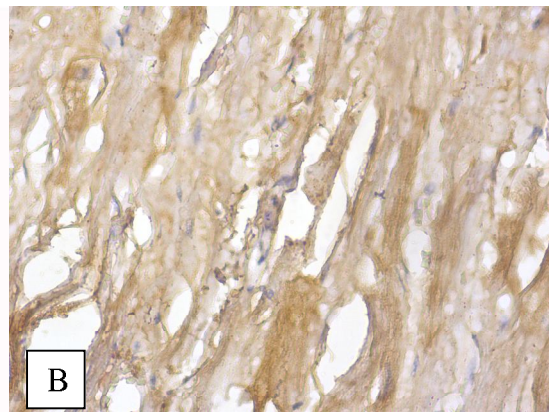
Рис. 5. Хвора К., 63 роки. Відкладення амілоїдних мас. Забарвлення Конго-рот,  $\times 100$ .

Таким чином, враховуючи специфічний зовнішній вигляд органів, запідозрили після розтину амілоїдоз. Було проведено специфічну гістохімічну та імуногістохімічну реакції для виявлення амілоїду.

Враховуючи дані патоморфологічного дослідження та імунофенотипування амілоїду у хворі К, 63 років має місце первинний (системний) амілоїдоз з переважанням  $\lambda$ - ,  $\kappa$ - легких ланцюгів імуноглобулінів, забарвлення із А-амілоїдом було негативним (рис. 6 а,б).



А



Б

Рис. 6. А. Хвора К., 63 роки. Позитивне забарвлення на  $\lambda$ -легкі ланцюги імуноглобуліну. Б. Хвора К., 63 роки. Позитивне забарвлення на  $\kappa$ -легкі ланцюги імуноглобуліну. ІГХД,  $\times 400$ .

#### Підсумок

При системному первинному амілоїдозі серце є домінуючим органом-мішенню, з переважанням ураження правих відділів серця, особливо правого передсердя. Відзначаються труднощі, як прижиттєвої, так в певних випадках, й посмертної діагностики, що, відповідно, вимагає ретельної морфологічної верифікації із залученням гістохімічного та імуногістохімічного досліджень.

#### Перспективи подальших розробок

На даному етапі розвитку медицини в області лікування амілоїдозу застосовується таргетна терапія, яка використовується в залежності від конкретного типу амілоїду. При призначенні лікування хворих потрібно знати тип амілоїду, що сьогодні можливо тільки при морфологічному дослідженні тканин. Перспективним є залучення до діагностики морфологічних досліджень, особливо ІГХД із встановлення типу амілоїду, у

### Літературні джерела References

1. Lutay MI, Holikova IP, Tsyzh AV, Buha-yenko VV. [Amyloidosis of heart: difficult diagnosis]. *Zdorovya Ukrainy*. 2012;(12):34–7. Russian.
2. Makarevych AE, Artyshevskaya NY, Pochtavtsev AYU, Lavrynovych OA, Babych LA, Zykova YO, Shkundych OE, Palchuk NA. [Amyloidosis of the heart: patomorfopogiya, clinical picture, diagnosis, differential diagnosis, treatment]. *Medytsynskyy zhurnal BGMU*. 2006;(4):115–25. Russian.
3. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, Merlini G, Moreau P, Ronco P, Sanchowala V, Sezer O, Solomon A, Griteau G. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *American Journal of Hematology*. 2005;79:319-28.
4. Mostbauer GV. [Amyloidosis and heart]. *Therapia*. 2009;37(5):39-46. Russian.

**Дядык Е.А., Балтёнкова О.С. Системный амилоидоз с преимущественным поражением сердца: оригинальное наблюдение.**

**Реферат.** Цель работы: определить особенности поражения сердца при системном амилоидозе. Во время исследования были использованы методы аутопсийной диагностики, макро-, микроскопического, в том числе гисто- и иммуногистохимического исследований. Сердце является основным органом-мишенью при системном амилоидозе. Отмечаются трудности диагностики, что, соответственно, требует тщательной морфологической верификации с применением гистохимического и иммуногистохимического исследований.

**Ключевые слова:** амилоидоз, гистохимическое, иммуногистохимическое исследование,  $\lambda$ -,  $\kappa$ -лёгкие цепи иммуноглобулина, AA амилоид.