

## SEKUNDARNA (AA) AMILOIDOZA U BOLESNIKA S CROHNOVOM BOLEŠĆU

TOMISLAV BULUM, INGRID PRKAČIN<sup>1</sup>, GORDANA CAVRIĆ<sup>1</sup>,  
NIKOLA SOBOČAN<sup>1</sup>, BRUNO ŠKURLA<sup>1</sup>, LEA DUVNJAK i STELA BULIMBAŠIĆ<sup>2</sup>

*Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, <sup>1</sup>Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur i <sup>2</sup>Zavod za patologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska*

Amiloidoza je generički pojam koji se odnosi na postojanje lokaliziranog ili difuznog nakupljanja fibrilarnih proteina u izvanstaničnom prostoru različitih organa. Sekundarna (AA) amiloidoza je rijetka, ali ozbiljna komplikacija koja nastaje u bolesnika s kroničnim upalnim procesima i malignomima. Prikazujemo 39-godišnjeg bolesnika kojem je prije 18 godina postavljena dijagnoza Crohnove bolesti. Hospitaliziran je zbog pogoršanja kliničkog stanja u obliku tjestastih edema nogu te reevaluacije osnovne bolesti. Kolonoskopijom i rentgenskom pasažom crijeva potvrđena je aktivnost osnovne bolesti. U laboratorijskim nalazima bilježio se porast upalnih reaktanata, normocitna anemija, hipokalcemija, hipoalbuminemija te hipoproteinemija. Klirens kreatinina iznosio je 66 mL/min, a proteinurija >24 grama/L. Učinjena je biopsija bubrega a patohistološkom obradom verificirana je sekundarna amiloidoza. S obzirom na već postojeću aktivnu upalnu bolest crijeva predloženo je aktivno liječenje indukcijom kortikosteroidima, kako bi se postiglo remisiju, te azatioprinom uz obradu za eventualnu terapiju infliksimabom, na što bolesnik u tom trenutku nije pristao. Prognoza bolesnika sa sekundarnom AA amiloidozom i bubrežnom insuficijencijom je loša te 50% bolesnika umire unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze. Do sada ne postoji uspješno specifično liječenje sekundarne amiloidoze, već je terapijski pristup usmjeren prije svega na liječenje primarne bolesti.

**Ključne riječi:** amiloidoza, Crohnova bolest, nefrotski sindrom

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Tomislav Bulum, dr. med.  
Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju  
i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac  
Klinička bolnica Merkur  
Dugi dol 4a  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: tbulum@idb.hr

### UVOD

Amiloidoza je generički pojam koji se odnosi na postojanje lokaliziranog ili difuznog nakupljanja fibrilarnih proteina u izvanstaničnom prostoru različitih organa. Odlaganje amorfnog vlaknastog proteina amiloida narušava normalnu građu i funkciju organa i tkiva (1). Dvije najčešće vrste stečenih amiloidoza su primarna (AL) i sekundarna (AA) amiloidoza koje se razlikuju prema biokemijskoj prirodi proteina koji čine strukturu vlakana amiloida (AL – amiloid lakog lanca, AA – amiloid vezan). Fibrile AA amiloida nastaju kao posljedica povećanog stvaranja SAA proteina akutne faze upale koji se nepotpuno razgrađuje, što je česta pojava u upalnim stanjima dovodeći do odlaganja netopljivih molekula AA amiloida. Iako je trajno povišeno stvaranje AA amiloida presudno za razvoj AA amiloidoze, ona na-

staje u malom broju bolesnika s kroničnim upalnim bolestima. Sekundarna (AA) amiloidoza je ozbiljna komplikacija koja nastaje u bolesnika s kroničnim upalnim procesima i malignomima, kao što je upalna bolest crijeva, uglavnom višegodišnja Crohnova bolest (2,3). Incidencija sekundarne amiloidoze u bolesnika s Crohnovom bolešću kreće se od 0,5% do 8% (4,5). Sekundarna se amiloidoza najčešće klinički prezentira od asimptomatske proteinurije do razvoja nefrotskog sindroma i zatajenja bubrežne funkcije s visokom smrtnošću (6). Prisustvo amiloida u tkivima utvrđuje se Kongo bojanjem te naknadno imunohistokemijskim metodama kojima se identificiraju glavne proteinske komponente vlakana amiloida, što olakšava dijagnozu bolesti koja je uzrokovala amiloidozu (7). Prognoza bolesnika sa sekundarnom amiloidozom i bubrežnom insuficijencijom je loša te 50% bolesnika umire unutar

5 godina od postavljanja dijagnoze (1,8,9). Do sada ne postoji uspješno specifično liječenje sekundarne amiloidoze, već je terapijski pristup usmjeren prije svega na liječenje primarne bolesti (10,11). U liječenju sekundarne amiloidoze koriste se imunosupresivni lijekovi (azatioprin), imunomodulatorni lijekovi (infliksimab), citotoksični lijekovi te kolhicin, a neka istraživanja su pokazala poboljšanje kliničke slike i stabilizaciju bubrežne funkcije uz navedenu terapiju (12,13). Transplantacija bubrega daje najbolju prognozu u bolesnika sa Crohnovom bolešću i sekundarnom amiloidozom uz zatajenje bubrežne funkcije (1).

## PRIKAZ BOLESNIKA

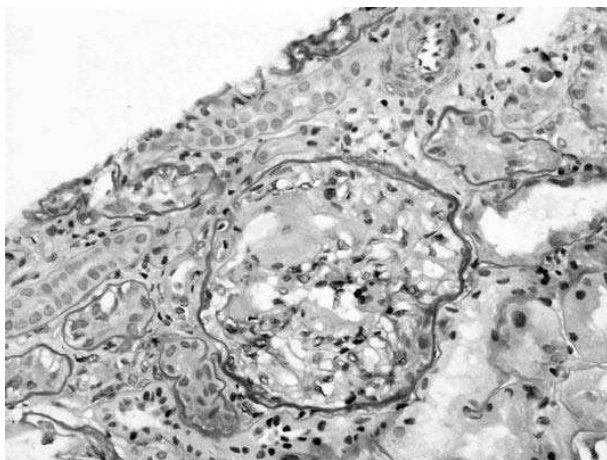
Bolesnik u dobi od 39 godina hospitaliziran je zbog pogoršanja kliničkog stanja u obliku tjestastih edema nogu te reevaluacije osnovne bolesti. Radi se o bolesniku kojem je prije 18 godina postavljena dijagnoza Crohnove bolesti, a prije 17 godina zbog ileusa učinjena desna hemikolektomija s ileotransverznom anastomozom. U obiteljskoj anamnezi nije bilo težih bolesti. Bolesnik je u dosadašnjem tijeku liječenja upalne bolesti crijeva tijekom 15 godina liječen kortikosteroidima te u dva navrata, u relapsu prije 10 i 8 godina, azatioprinom. Prema navodima bolesnika klinički azatioprinom nije postignuta stabilna remisija te je nakon toga nastavljena terapija kortikosteroidima i mesalazinom. U reevaluacijama prije 14, 13, i 12 godina pasažom i irigografski bila je prisutna aktivnost bolesti u završnom ileumu i cijelom ostatnom debelom crijevu. Na zadnjoj reevaluaciji bolesti prije 8 godina na pasaži crijeva bio je uredan nalaz, a kolonoskopski i irigografski dokazana je upalna aktivnost cijelom dužinom s pseudopolipima do 40 cm od anokutane granice. Zadnje 3 godine bolesnik je bio na terapiji samo mesalazinom i dijetom te povremeno klizmama. Uz navedenu terapiju postignuta je redukcija broja stolica do 5x dnevno, a relapsi su najčešće bili vezani uz dijetalne pogreške. Bolesnik nije imao drugih težih bolesti i bio je na terapiji samo za Crohnovu bolest. U kliničkom statusu pri prijmu dominirali su tjestasti edemi nogu, krvni tlak je bio 110/80 mm Hg, puls 70/min. Bolesnik je imao do 5 stolica/dan uz dijetalnu ishranu, povremeno uz primjese sluzi, bez krvi. Ezofagogastroduodenoskopski verificiran je kronični aktivni na *Helicobacter pylori* pozitivni gastritis i sitan polip promjera oko 3 mm na stražnjoj stijenci korpusa želuca. Učinjena je polipektomija, a patohistološki se našlo nekoliko cistično proširenih foveola. Kolonoskopijom se nalazilo stanje po

desnostranoj hemikolektomiji te ileotransverzalne anastomozi, atrofične sluznice, stanjenih nabora, izbrisane žilne crte uz veći broj polipa pregledanog crijeva. Biopsije su uzete na više mjesta (tanko crijevo, anastomoza, poprečni kolon, polip na 35 cm od anokutane granice, sigma i rektum), a patohistološki nalaz odgovarao je Crohnovoj bolesti. Rentgenskom pasažom tankog crijeva verificiran je izbrisani makroreljef i suženje lumena na dva mjesta u ileumu (dužine 2 i 3,5 cm, ostati lumen oko 4 mm) uz flokulaciju kontrasta u području jejunuma. UZV-om abdomena prikazana je ehogenija jetra normalne veličine, uredne strukture i bez vidljivih žarišnih lezija. Bubrezi su bili veličine 120 mm, uredne ehogenosti parenhima širine 18-19 mm, bez dilatacije kanalnog sustava. Ostali nalaz abdominalnih organa bio je uredan. UZV srca bio je uredan.

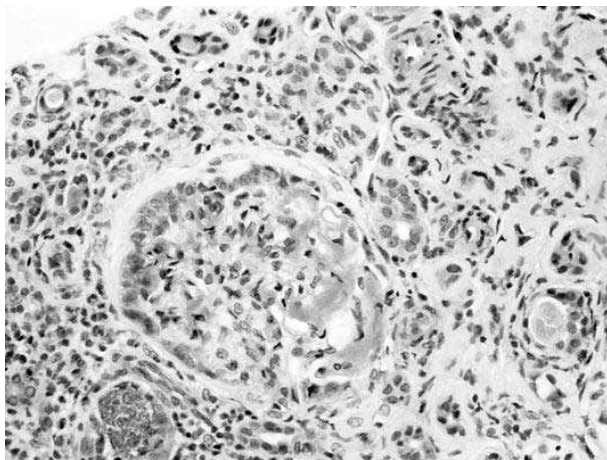
U laboratorijskim nalazima bile su prisutne povišene vrijednosti upalnih parametara (SE 105 mm/3,6ks, CRP 18,9 mg/L, leukociti 8,51x10<sup>9</sup>), normocitna anemija (E 3,63x10<sup>12</sup>, Hb 102 g/L, Hct 0,312 L/L, MCV 86,0 fL, željezo 10 µmol/L, TIBC 18 µmol/L, UIBC 8 µmol/L, saturacija transferina 0,56), hiperlipoproteinemija (trigliceridi 2,95 mmol/L, ukupni kolesterol 5,7 mmol/L, LDL-kolesterol 3,5 mmol/L, HDL-kolesterol 0,9 mmol/L), hipokalcemija (Ca 1,93 mmol/L, Cl 111 mmol/L, K 4,9 mmol/L, Na 143 mmol/L, fosfati 1,07 mmol/L), hipoalbuminemija i hipoproteinemija (albumini 12,4 g/L, ukupni proteini 41,8 g/L, elektroforeza proteina u serumu: albumin 29,7%, alfa-1 6,4%, alfa-2 30,1%, beta 13,6%, gamma 20,2%), uz urednu vrijednost GUK-a (4,0 mmol/L). Biljezi A, B, i C hepatitisa bili su negativni, PV je iznosio 0,92, AST 26 U/L, ALT 13 U/L, ALP 143 U/L, ukupni bilirubin 3 µmol/L. U hormonskom statusu štitne žlijezde bile su povišene vrijednosti TSH (8,82 mIU/L, ref. vrijednost 0,4-4,6) uz snižene vrijednosti slobodnih hormona ft3 (2,1 pmol/L, ref. vrijednost 2,8-8,2) te ft4 (6,6 pmol/L, ref. vrijednost 8,4-22,0). Učinjenim UZV-om oba režnja štitnjače bila su primjerene veličine i oblika, pravilne ehostrukture. Radilo se o netireoidnoj bolesti štitnjače koja se učestalo javlja u bolesnika s nefrotskim sindromom zbog gubitka proteina koji vežu hormone (TBG), te je u terapiju prema preporuci endokrinologa uvedena mala doza levotiroksina (25 µg). Proteinurija je pri primitku na Odjel bila >24 grama/L, a i u kontrolnim nalazima nije se spuštala ispod 20 grama/L. Klirens kreatinina iznosio je 66 mL/min, što odgovara 2. stupnju kronične bubrežne bolesti (ureja 4,3 mmol/L, kreatinin u serumu 182 µmol/L, kreatinin u urinu 7,1 mmol/24h, proteini u urinu 24,11 g/dU, albumini u urinu 1726,5 mg, volumen 24-satnog urina 2900 mL,

sediment urina: L 1-3, E 25-30).

Svjetlosnom mikroskopijom analizirana su tri cilindra bubrežnog parenhima veličine 0,7, 0,5 i 0,2 cm, serijski izrezana i obojena hemalaun eozinom, PAS, Masson trikrom i Jones bojanjem. Histološki se radilo o kori bubrega u kojoj se našlo do 30 glomerula od kojih je 8 bilo potpuno vezivno promijenjeno. Preostali glomeruli su bili lagano povećani, proširenih mezangijskih područja, bez hipercelulariteta, ispunjeni PAS blijedim amorfnim materijalom (sl. 1). Dodatno provedenom analizom specijalnim bojanjem po Kongu u uzorku bez pretretmana kalijevim permanganatom dobila se pozitivna reakcija uz zeleni dvolom na polarizacijskom mikroskopu (sl. 2). Nakon pretretmana kalijevim permanganatom opisana reakcija se gubi. Imunohistokemijski u tim se područjima dobilo pozitivnu reakciju na AA amiloid (sl. 3). Intersticijska fibroza i tubularna atrofija praćene oskudnim do srednje obilnim mononuklearnim upalnim infiltratom zahvaćale su do 10%

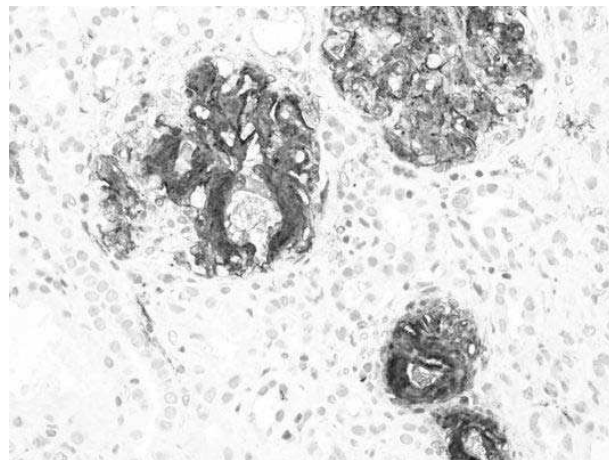


Sl. 1. PAS bojanjem glomeruli su lagano povećani, ispunjeni PAS blijedim amorfnim materijalom



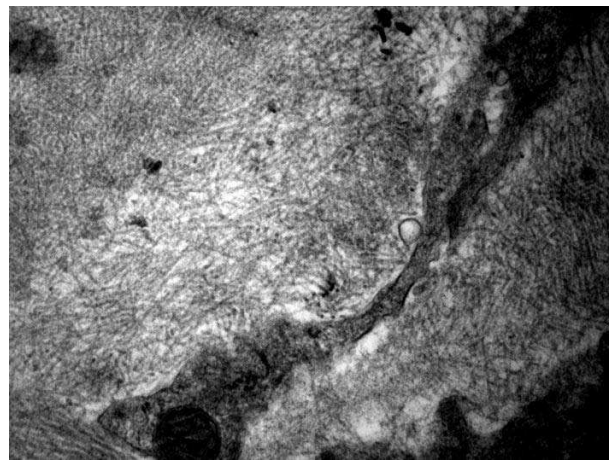
Sl. 2. Specijalnim bojanjem po Kongu u uzorku bez pretretmana kalijevim permanganatom dobila se pozitivna reakcija uz zeleni dvolom na polarizacijskom mikroskopu

uzorka. Arterije su bile dijelom zadebljelih stijenki, prožete prije opisanim amorfnim materijalom.



Sl. 3. Imunohistokemijski dobila se pozitivna reakcija na AA amiloid

Neatrofični tubuli su dijelom bili vakuolizirani, a mjestimično i s izraženim gubitkom mikrovila te reparatornim promjenama epitela. Imunofluorescentnom mikroskopijom cilindar bubrežnog parenhima sa 5 glomerula serijski je izrezan i obojen protutijelima za IgG, IgA, IgM, C3, C1q, fibrinogen, albumin, kappa i lambda lance. Glomeruli su fokalno pokazivali granularni pozitivitet za IgM (2+) te slabo pozitivnu reakciju na C3, dok su bili negativni za sva preostala navedena protutijela. Krvne žile su fokalno bile pozitivne na C3 za 2+. Fibrinogen je fokalno bio pozitivan u intersticiju (1+). Elektronskom mikroskopijom analizirana su dva glomerula s okolnim tubulima i intersticijem. U oba glomerula mezangijska područja su bila proširena i sadržavala su veće nakupine nitastih struktura koje su odgovarale fibrilama amiloida (sl. 4).



Sl. 4. Elektronskom mikroskopijom proširena su mezangijska područja uz veće nakupine nitastih struktura koje odgovaraju fibrilama amiloida

Opisane fibrile su se nalazile i unutar glomerularnih bazalnih membrana, zadebljavala su ih te žarišno stvarala manje šiljke. Kapilare glomerula su bile otvorene, obložene pravilnim endotelom. Podociti su bili dijelom degenerativno promijenjeni, vakuolizirani te žarišno pokazivali gubitak nožica i manja područja mikroviloznih promjena. U intersticiju su se nalazile rijetke upalne stanice te žarišno umnoženi kolagen. Tubularne bazalne membrane bile su dijelom zadebljale, ali bez vidljivog nakupljanja prije opisanih fibrila. Epitel proksimalnih tubula sadržavao je brojne resorptivne vakuole, mikrovili su bili očuvani.

Tijekom boravka bolesnik je liječen infuzijama kristaloidnih otopina, albuminima, mesalazinom peroralno, u obliku klizme i supozitorija, folnom kiselinom, vitaminom B12, kalcijem i preparatima željeza parenteralno. S obzirom na već postojeću aktivnu upalnu bolest crijeva predloženo je aktivno liječenje indukcijom kortikosteroidima, kako bi se postiglo remisiju, te azatioprinom uz obradu za eventualnu terapiju infliksimabom, na što bolesnik u tom trenutku nije pristao.

## RASPRAVA

Postoji više tipova vlakana amiloida a zajedničko obilježje svih oblika amiloida je P komponenta, glikoprotein koji čini 10-15% amiloida, daje stabilnost amiloidu i čini ga otpornim na tkivnu razgradnju (14,15). Amiloid je otporan na proteolizu i narušava normalnu građu i funkciju organa i tkiva. Primarna (AL) amiloidoza posljedica je odlaganja monoklonalnih  $\lambda$  i  $\kappa$  lakih lanaca imunoglobulina u sklopu hematoloških bolesti (14), ili rjeđe odlaganja teških lanaca imunoglobulina (AH). Sekundarna (AA) amiloidoza je rijetka ali ozbiljna komplikacija koja nastaje u bolesnika s kroničnim upalnim procesima i malignomima, kao što su reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, tuberkuloza, bronhiektazije, obiteljska mediteranska vrućica te upalna bolest crijeva, uglavnom višegodišnja Crohnova bolest (2,3,16). Vrsta amiloida AA stabilna je molekula koja nastaje od N-terminalnih ulomaka serumskog amiloida SAA, reaktanta akutne faze upalnog odgovora. Nastaje u stanju upale uz regulaciju TNF- $\alpha$  i mnoštva interleukina, kao što su IL-1 i IL-6 (1,14). Dok je u razvijenim zemljama primarna amiloidoza najčešći oblik sistemske amiloidoze, u zemljama u razvoju to je sekundarna amiloidoza (16,17). Osim primarne i sekundarne, kao dvije najčešće vrste amiloidoze, razlikujemo i nasljedne obiteljske amiloidoze koje obuhvaćaju veliki broj različitih oblika

a nastaju mutacijama koje uzrokuju pogrešno preklapanje bjelančevina i oblikovanje vlakana, zatim amiloidoza udružena s hemodijalizom u kojem nastaje amiloid identičan  $\beta$ 2 mikroglobulinu, lokalizirana amiloidoza te amiloidoza pridružena starenju. Povezanost između sekundarne amiloidoze i upalne bolesti crijeva poznata je i opisana najčešće u bolesnika s Crohnovom bolešću (2,6). Učestalost AA amiloidoze u bolesnika s Crohnovom bolešću kreće se od 0,5 do 8%, a u bolesnika s ulceroznim kolitismom učestalost je samo oko 0,07% (18). Učestalost je veća u muškaraca. Postoje značajne zemljopisne varijacije učestalosti sekundarne amiloidoze u bolesnika s Crohnovom bolešću u svijetu, od oko 6-8% u južnoj Europi, 2% u Engleskoj te samo 0,5-0,9% u SAD-u (4,5,19). Unatoč visokoj incidenciji amiloidoze u djece s tuberkulozom, osteomijelitisom, reumatoidnim artritisom i obiteljskom mediteranskom vrućicom, amiloidoza rijetko nastaje kod djece oboljele od Crohnove bolesti (20). Sekundarna amiloidoza je uzrokovana odlaganjem ekstracelularnog AA fragmenta SAA proteina plazme. Sekundarna amiloidoza može nastati u bilo kojem upalnom stanju u kojem su trajno aktivirani proteini akutne faze uključujući Crohnovu bolest, reumatoidni artritis i kroničnu sepsu (21). Aktivnost osnovne bolesti važan je čimbenik nastanka i progresije sekundarne amiloidoze, što vrijedi i za bolesnike s Crohnovom bolešću. Također je pokazano da je rizik zatajenja bubrežne funkcije 4 puta veći kod bolesnika sa sekundarnom amiloidozom u sklopu Crohnove bolesti u odnosu na druga stanja koja uzrokuju sekundarnu amiloidozu (22). U tog bolesnika aktivnost bolesti nije se uspješno kontrolirala medikamentnom terapijom. Nedugo nakon dijagnoze upalne bolesti crijeva učinjena je desna hemikolektomija s ileotransverznom anastomozom. Bolest je karakterizirana brojnim relapsima.

Upalni procesi prethode nastanku sekundarne amiloidoze, međutim samo vrijeme nastanka i progresije sekundarne amiloidoze još su nedovoljno objašnjeni. U životinjskim modelima depoziti amiloida nađeni su od 18 sati do nekoliko tjedana nakon stimulacije upalnim procesima, a na nastanak i progresiju amiloidoze utjecali su različiti faktori (23,24). Vrijeme između dijagnoze Crohnove bolesti i sekundarne amiloidoze kreće se između 1 i 21 godine, a u tog se bolesnika dijagnoza nefrotskog sindroma i sekundarne amiloidoze postavila nakon 18 godina trajanja Crohnove bolesti (25). U literaturi je opisan i slučaj u kojem je 7 godina nakon dijagnoze bubrežne bolesti u sklopu sekundarne amiloidoze dijagnosticirana Crohnova bolest (26).

Dijagnoza bolesti postavlja se na temelju kliničke sumnje i patohistološke potvrde. Biopsija jetre i bu-

brega omogućava visoki stupanj potvrde dijagnoze, dok biopsija ostalih manje invazivnih i rizičnih mjesta kao što je abdominalno salo i rektum imaju manju dijagnostičku osjetljivost. Zbog toga se biopsija bubrega danas sve češće koristi pri sumnji na amiloidozu (27,28). U tog je bolesnika učinjena biopsija bubrega zbog prisutne masivne proteinurije. Bojanjem po Kongu u uzorku bez pretretmana kalijevim permanganatom dobila se pozitivna reakcija uz zeleni dvolom na polarizacijskom mikroskopu, što je potvrdilo da se radi o amiloidozi. Imunohistokemijskim metodama se potvrdilo da se radi o sekundarnoj amiloidozi. Imunohistokemijske metode imaju veliku specifičnost u potvrđivanju AA amiloidoze, dok su manje specifične pri dijagnozi AL amiloidoze (29).

Bubrezi su zahvaćeni u oko 90% oboljelih od primarne i sekundarne amiloidoze. Zahvaćenost bubrega prezentira se asimptomatskom proteinurijom, a kasnije razvojem nefrotskog sindroma, uglavnom težeg stupnja, s postupnom progresijom koja dovodi do zatajenja bubrežne funkcije i dijalize (14,16,27). Proteinurija u AA amiloidozi nastaje oštećenjem uzrokovanim depozitima amiloida, ali i toksičnim djelovanjem SAA proteina na glomerule (30). Za razliku od drugih uzroka bubrežnog zatajenja, bubrezi su u oboljelih od amiloidoze na ultrazvuku normalne veličine i morfologije, uz prisutne niže vrijednosti krvnog tlaka (14). Ovaj je bolesnik imao tipičnu kliničku sliku sekundarne amiloidoze s oštećenjem bubrežne funkcije uz normalnu veličinu i morfologiju bubrega na ultrazvuku, normotenzijom te nefrotskim sindromom. Prognoza bolesnika sa sekundarnom amiloidozom u korelaciji je prije svega sa stupnjem zahvaćenosti bubrega, a ako se ne liječi, 50% bolesnika umire unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze (1,8,9). Do sada ne postoji uspješno specifično liječenje sekundarne amiloidoze, već je terapijski pristup usmjeren prije svega na liječenje primarne bolesti (10,11). Stoga su prevencija i rana dijagnoza bolesti iznimno važne. Redovito praćenje proteinurije važno je zbog rane dijagnoze sekundarne amiloidoze u bolesnika sa Crohnovom bolešću. Prevencija nastanka i progresije sekundarne amiloidoze može se postići održavanjem Crohnove bolesti u remisiji.

I druga tkiva mogu biti zahvaćena amiloidozom. Odlaganje amiloida, uz bubrež, najčešće je u jetri gdje vlakna amiloida uzrokuju narušavanje normalne građe i funkcije organa (1). Zahvaćenost srca rijetka je u AA amiloidozi, a češća u AL amiloidozi (16,27). Amiloidoza respiratornog trakta najčešće se očituje odlaganjem amiloida u submukozi traheobronhinalnog stabla (31). Amiloidoza štitnjače prezentira se otokom vrata i difuznom strumom štit-

njače uz najčešće uredan hormonski status štitnjače, a opisana je i u bolesnika sa Crohnovom bolešću (32,33). Kod ovog je bolesnika poremećaj funkcije štitnjače nastao zbog gubitka proteina koji vežu hormone (TBG) u sklopu nefrotskog sindroma, a ne u sklopu amiloidoze, na što upućuje i uredan UZV štitnjače.

Liječenje bolesnika sa sekundarnom amiloidozom ima dvojaki pristup. Potrebno je smanjiti aktivnost primarne bolesti da se smanji stvaranje SAA proteina akutne faze upale, prekursora amiloida. S druge strane, potrebno je liječenje i same amiloidoze od trenutka njezine dijagnoze. U liječenje AA amiloidoze potrebno je usporiti progresiju bubrežne bolesti te smanjiti upalu i stvaranje SAA proteina (1,27). Međutim, u većine bolesnika stvaranje SAA proteina akutne faze upale ne može se zadovoljavajuće sniziti liječenjem primarne bolesti (10). Postoji nekoliko različitih terapijskih pristupa u liječenju sekundarne amiloidoze u bolesnika s Crohnovom bolešću, kao liječenje azatioprinom, kolhicinom, inhibitorima TNF- $\alpha$  i citotoksičnim lijekovima, ali i dalje ne postoji specifično liječenje AA amiloidoze. Kolhicin se u velikoj mjeri koristi u liječenju AA amiloidoze, smanjuje proteinuriju, stabilizira bubrežnu funkciju i značajno produžava preživljenje bolesnika (4,34). Učinkovitost kolhicina dokazana je i u bolesnika sa sekundarnom amiloidozom i nefrotskim sindromom u sklopu Crohnove bolesti, koji nisu zadovoljavajuće odgovorili na liječenje kortikosteroidima i imunosupresivima (35). U širokoj su upotrebi i inhibitori TNF- $\alpha$ , i to uglavnom infliksimab i etanercept (36,37). Djelovanje tih lijekova temelji se na učinku TNF- $\alpha$  na hepatocyte, tijekom akutne faze upalnog odgovora, koji stimulira izlučivanje SAA proteina, prekursora amiloida. Studije s inhibitorima TNF- $\alpha$  dokazale su smanjenje cirkulirajućih razina SAA proteina i proteinurije kao i stabiliziranje bubrežne funkcije (36,37). Istraživanja su ukazala da su glikozaminoglikani, kao što je heparan sulfat, vrlo važni u nastanku amiloidoze. Eprodisat, koji je strukturno sličan heparan sulfatu, ulazi u interakciju između proteina amiloida i glikozaminoglikana i inhibira stvaranje depozita amiloida te usporava progresiju kronične bubrežne bolesti (30). Pretklinička su istraživanja pokazala da lijek koji veže P komponentu amiloida uzrokuje smanjenje serumske razine amiloida, sprječava njezino vezanje za tkiva i olakšava uklanjanje nataloženih vlakana amiloida iz tkiva (15).

Studije s infliksimabom u bolesnika s Crohnovom bolešću i AA amiloidozom pokazale su smanjenje proteinurije, ali je učinak na samu bubrežnu funkciju bio značajno manji (12,13,38). Kada nastane oštećenje bubrežne funkcije uzrokovano nakupljanjem

amiloida, TNF- $\alpha$  inhibitori, kao i ostali lijekovi, ne mogu značajno poboljšati funkciju bubrega, ali mogu značajno usporiti daljnju progresiju bubrežne bolesti (13). Dokazano je da infliksimab smanjuje sintezu ali i odlaganje amiloida u tkivima, jer se u kontrolnim biopsijama tkiva tijekom liječenja infliksimabom zabilježilo manje depozita amiloida (39-41). Liječenje infliksimabom treba započeti u bolesnika s umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom, kao što je imao prikazani bolesnik koji je iz osobnih, nama nejasnih razloga, odbio liječenje, jer je moguće usporiti daljnju progresiju bubrežnog oštećenja prema završnom stupnju. Iako terapija infliksimabom smanjuje sintezu i odlaganje amiloida u tkivima, trenutno ne postoje lijekovi koji mogu odstraniti već nataložena vlakna amiloida (42). Transplantacija bubrega daje najbolju prognozu u bolesnika sa Crohnovom bolešću i sekundarnom amiloidozom uz zatajenje bubrežne funkcije (1).

#### L I T E R A T U R A

1. Lovat LB, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. Long-term survival in systemic amyloid A amyloidosis complicating Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 1362-5.
2. Wester AL, Vant MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 295-300.
3. Brownstein MH, Helwig EB. Secondary systemic amyloidosis: analysis of underlying disorders. *South Med J* 1971; 64: 491-6.
4. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complication of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine Baltimore* 1976; 55: 401-12.
5. Weterman IT, Biemond I, Pena AS. Mortality and causes of death in Crohn's disease. Review of 50 years' experience in Leiden University Hospital. *Gut* 1990; 31: 1387-90.
6. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK i sur. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine* 1992; 71: 261-70.
7. Ensari C, Ensari A, Tümer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1721-5.
8. Potysová Z, Merta M, Tesar V, Jancová E, Honsová E, Rysavá R. Renal AA amyloidosis: survey of epidemiologic and laboratory data from one nephrology centre. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 941-5.
9. Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M i sur. Renal involvement in systemic amyloidosis: an Italian collaborative study on survival and renal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 941-51.
10. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583-96.
11. Rysava R, Merta M, Spicka M i sur. Current therapeutic possibilities in primary and secondary amyloidosis and our experience with 31 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 38-40.
12. Bosca MM, Perez-Baylach CM, Solis MA. Secondary amyloidosis in Crohn's disease: treatment with tumour necrosis factor inhibitor. *Gut* 2006; 55: 294-5.
13. Park YK, Han DS, Eun CS. Systemic amyloidosis with Crohn's disease treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 431-2.
14. Khan MF, Falk RH. Amyloidosis. *Postgrad Med J* 2001; 77: 686-93.
15. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL i sur. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002; 417: 254-9.
16. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337: 898-909.
17. Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 627-34.
18. Trivino A, Sanchez Lombrana JL, Linares A, Perez R, Herrero Zapatero A, Rodrigo L. Ulcerative colitis and amyloidosis. Presentation of a case and review of the literature. *Rev Esp Enferm Dig* 1992; 82: 117-20.
19. Cooke WT, Mallas E, Prior P. Crohn's disease: course, treatment and long term prognosis. *Q J Med* 1980; 49: 657-62.
20. Kirschner BS, Samowitz WS. Secondary amyloidosis in Crohn's disease of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 816-21.
21. Saitoh O, Kojima K, Teranishi T i sur. Renal amyloidosis as a late complication of Crohn's disease: a case report and review of the literature from Japan. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 461-4.
22. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA i sur. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2361-71.
23. Graether SP, Young ID, Kisilevsky R. Early detection of inflammation-associated amyloid in murine spleen using thioflavin T fluorescence of tissue homogenates: implications for amyloidogenesis. *Amyloid* 1996; 3: 20.27.
24. Kindy MS, Rader DJ. Reduction in amyloid A amyloid formation in apolipoprotein-E deficient mice. *Am J Pathol* 1998; 152: 1387-95.

25. Lowdell CP, Shousha S, Parkins RA. The incidence of amyloidosis complicating inflammatory bowel disease. A prospective survey of 117 patients. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 351-4.
26. Fernandez-Castroagudin J, Brage Varela A, Lens Neo XM, Martinez Castro J, Abdulkader I. Renal amyloidosis as initial clinical manifestation of Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 395-7.
27. Palma CL, Grünholz D, Osorio G. Clinical features of patients with the pathological diagnosis of amyloidosis. *Rev Med Chil* 2005; 133: 655-61.
28. Röcken C, Sletten K. Amyloid in surgical pathology. *Virchows Arch* 2003; 443: 3-16.
29. Lachmann HS, Booth DR, Booth SE i sur. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primasy) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1786-91.
30. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BPC. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2349-60.
31. Rubinow A, Celli BR, Cohen AS, Rigden BG, Brody JS. Localized amyloidosis of the lower respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 603-11.
32. Ikenoue H, Okamura K, Kuroda T, Sato K, Yoshinari M, Fujishima M. Thyroid amyloidosis with recurrent subacute thyroiditis-like syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 41-5.
33. Habu S, Watanobe H, Kimura K, Suda T. A case of amyloid goiter secondary to Crohn's disease. *Endocr J* 1999; 46: 179-82.
34. Inarrairaegui Bastarrica M, Arin Letamendia A, Zozaya Urmeneta JM i sur. Inflammatory bowel disease and amyloidosis. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 260-3.
35. Garrido Serrano A, Guerrero Igea FJ, Hierro Guilmain C, Ruiz Lupianez E, Palomo Gil S. Good response to colchicine in amyloidosis secondary to inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 196-8.
36. Fernandez-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaria V i sur. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med* 2005; 118: 552-6.
37. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Baba S. Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 518-22.
38. Iizuka M, Konno S, Horie Y, Itou H, Shindo K, Watanabe S. Infliximab as a treatment for systemic amyloidosis associated with Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 744-5.
39. Verschueren P, Lensen F, Lerut E i sur. Benefit of anti-TNF alpha treatment for nephrotic syndrome in a patient with juvenile inflammatory bowel disease associated spondyloarthropathy complicated with amyloidosis and glomerulonephritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 368-9.
40. Ori Elkayam, Hawkins PN, Lachmann H i sur. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2571-3.
41. Gottenberg JE, Merle-Vicent F, Bentaberry F i sur. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2019-24.
42. Nakamura T. Clinical strategies for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 109-18.

## S U M M A R Y

### SECONDARY (AA) AMYLOIDOSIS IN CROHN'S DISEASE

T. BULUM, I. PRKAČIN<sup>1</sup>, G. CAVRIĆ<sup>1</sup>, N. SOBOČAN<sup>1</sup>,  
B. ŠKURLA<sup>1</sup>, L. DUVNJAK and S. BULIMBAŠIĆ<sup>2</sup>

*Vuk Vrhovac Clinic for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases, <sup>1</sup>University Department of Medicine, Merkur University Hospital, and <sup>2</sup>Department of Pathology, Dubrava University Hospital, Zagreb, Croatia*

Amyloidosis is a clinical entity that results from deposition of an extracellular protein material that causes disruption in normal architecture and impairs function of multiple organs and tissues. Secondary amyloidosis (AA) is a rare but serious complication that occurs in the context of cancer, chronic inflammation and chronic infectious diseases, including inflammatory bowel disease, mainly long-standing Crohn's disease. Renal failure is the most common clinical presentation of AA, ranging from nephrotic syndrome and impaired renal function to renal failure, with a potential for high morbidity. The incidence of the association of

secondary amyloidosis in patients with Crohn's disease has been reported to be 0.5%-8%. We present a case of a 39-year-old male patient diagnosed with Crohn's disease at age 21 and submitted to right hemicolectomy because of ileus 17 years before. Thereafter, he was treated with corticosteroids for 15 years and with azathioprine for a short period; in the last three years he was on therapy with mesalazine alone. He was hospitalized due to worsening clinical condition and re-evaluation of the underlying disease. Physical examination revealed marked peripheral edema in both lower extremities. Endoscopic and radiographic examinations confirmed the underlying disease activity. Laboratory tests showed an increase of inflammatory reactants, anemia, hypocalcemia, and severe hypoalbuminemia and hypoproteinemia. He had proteinuria over 24 g/L and creatinine clearance of 66 mL/min, falling within second grade of chronic kidney disease. Renal biopsy was performed for evaluation of renal insufficiency with nephrotic range proteinuria. Congo red staining showed the presence of characteristic amyloid deposition; deposits immunoreacted with the antibody against amyloid A protein, confirming the diagnosis of secondary amyloidosis. The patient was suggested active induction treatment with corticosteroids and azathioprine to achieve remission of Crohn's disease, thereafter treatment with infliximab, but he did not consent with this therapy at that time. Studies with infliximab have demonstrated a decrease in SAA circulating levels and proteinuria, as well as stabilization of renal function. Amyloidosis is frequently described as a major cause of death in patients with Crohn's disease, with long-term mortality between 40% and 60%. Various therapeutic attempts such as azathioprine, colchicine, dimethyl sulfoxide, infliximab, and elemental diets have been tried but there is no definite treatment for secondary amyloidosis in Crohn's disease. Kidney transplantation may offer the best prospects for patients with Crohn's disease who develop amyloidosis and end-stage renal failure.

*Key words:* amyloidosis, Crohn's disease, nephrotic syndrome