

Primarna lokalizovana kutana amiloidoza – *lichen amyloidosus*

Dragan Mikić*, Slobodan Forcan*, Miloš Kostov†, Lidija Popović‡, Goran Brajušković‡

Vojna bolnica, *Odeljenje za kožne i polne bolesti, †Odsek za patologiju, Niš,
Vojnomedicinska akademija, ‡Institut za patologiju, Beograd

Prikazana je bolesnica sa primarnom lokalizovanom kutanom amiloidozom oblika lichen amyloidosus. Primarna lokalizovana kutana amiloidoza je retka idiopatska dermatoza koja nastaje usled patološkog odlaganja depozita amiloida, čiji su osnovni sastojci degenerisani keratinski filamenti. Radi postavljanja konačne dijagnoze učinjena su detaljna klinička i laboratorijska ispitivanja sa posebnim osvrtom na patohistološku analizu uzoraka kože, specijalna bojenja i elektronsku mikroskopiju.

K l j u č n e r e č i : koža, bolesti; amiloidoza; biopsija; amiloid; bojenje preparata; acitretin.

Uvod

Primarna lokalizovana kutana amiloidoza oblika *lichen amyloidosus*, je retko oboljenje koje predstavlja samo jednu od brojnih kliničkih varijanata u grupi oboljenja označenih nazivom amiloidoza (1).

Amiloid je proteinska supstancija, a pod terminom amiloidoza *amyloidosis* podrazumeva se neadekvatno depoziranje specifičnih proteinskih materija u vezivnom tkivu. Brojni stimuli mogu da izazovu njegovo formiranje, a može se pojaviti i u drugim primarnim bolestima. Amiloid je vlaknasta struktura koja se boji kongo crveno *Congo red* bojom i nakon toga pokazuje kristalno-ljubičastu metahromaziju i zelenu boju pri dvostrukom prelamanju svetlosti na polarizacionom mikroskopu (2, 3).

Wainwright 1737. i Rokitanski 1842. godine objavili su prve radove i opise o oboljenjima koja bi mogla odgovarati amiloidozi. Naziv amiloid (nalik skrobu) uveo je Virchow 1854. godine zbog sličnih karakteristika bojenja sa skrobom (amilum), budući da se amiloid i skrob jodom i sumpornom kiselinom boje plavo (3, 4).

Postoje dva glavna oblika amiloidoze: sistemska i lokalizovana. Kod sistemske amiloidoze postoji jasna diskrazija plazmocita kao u slučaju multiplog mijeloma ili okultna diskrazija plazmocita, kao kod primarne sistemske amiloidoze ili sekundarne amiloidoze kod hroničnih oboljenja (1). Lokalizovana kožna amiloidoza može da bude primarna

(nodularna, makulozna, *lichen amyloidosus*) ili sekundarna. Što se tiče etiologije primarne kožne amiloidoze, ona i dalje ostaje nepoznata (2, 3).

Patohistološka dijagnostika primarne kutane lokalizovane amiloidoze nije uvek jednostavna i ponekad je potrebno primeniti više komplementarnih tehnika kako bi se identifikovali depoziti amiloida u koži.

Cilj rada je da prikaže retku formu amiloidoze kože, koja i danas predstavlja dijagnostički i terapijski izazov.

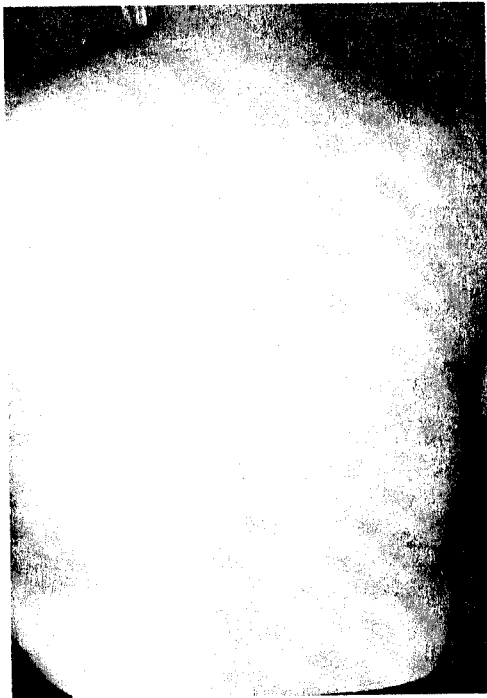
Prikaz bolesnice

Ženska osoba, stara 31 godinu, ambulantno se javila na pregled zbog intenzivnog osećaja svraba kao i brojnih sitnih čvorića po koži trupa, dela lica i ušnih školjki.

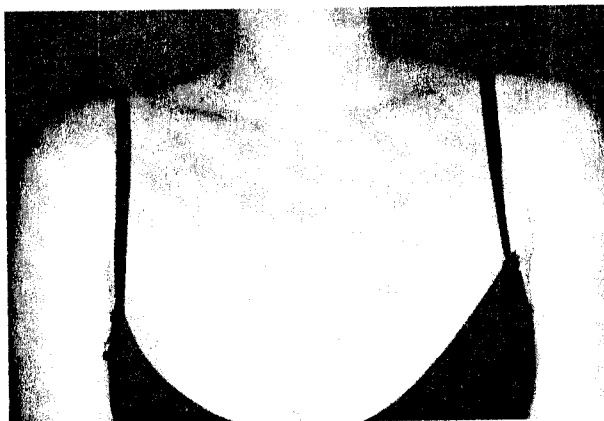
Prve tegobe i sadašnja bolest počeli su nakon intenzivnog stresa pre desetak godina. Prvobitne promene karakterisale su se hrapavošću i suvoćom uz normalnu prebojenost kože i blagi osećaj svraba po koži središnjeg dela grudnog koša i interskapularne regije. Nakon dve do tri godine promene su postepeno bivale brojnije, a koža je lagano postajala tamnija sa brojnim, sitnim, zaravnjenim čvorićima uz već sada intenzivni osećaj svraba. Unazad tri do četiri godine promene sličnih karakteristika pojavile su se na ušnim školjkama i iza njih, kao i sa zadnje strane vrata, na ivici kosmatog dela pogravnine. Poslednjih godinu dana promene se i dalje šire, zahvatajući i rub kapilicijuma, ramena i delo-

ve podlaktica. U proteklom periodu u više navrata se obraćala dermatologu, ali nije detaljno ispitivana i do sada je bila shvatana i lečena pod dijagnozom neurodermatitis. U terapijske svrhe primenjivani su tečni azot i lokalno kortikosteroidi sa veoma slabim efektom.

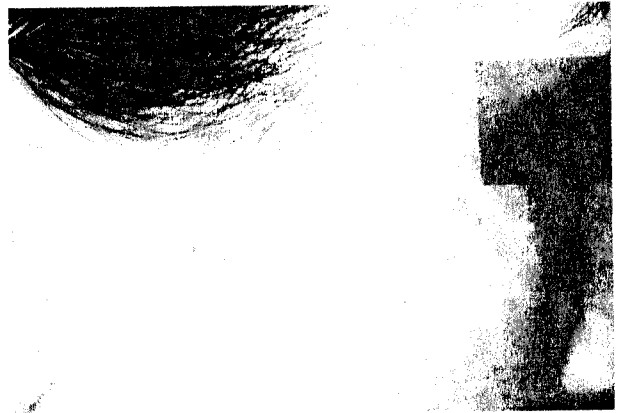
Objektivno, na koži leđa (slika 1), većeg dela dekoltea (slika 2), na rubu kapilicijuma (slika 3), okcipitalno, naušnim školjkama, retroaurikularno, u predelu ramena kao i na podlacticama, simetrično, prisutne su brojne, zaravnjene, lihenoidne papule. Papule su gotovo pravilnog kružnog oblika, veličine 1–3 mm, uz naglašenu tamnobraon prebojenost kože. Manji deo ovih papula su pojedinačne, a većinom su međusobno slivene formirajući pri tom velike nepravilne plakove (slika 4). Pri palpaciji površina je blago neravna uz oskudne znake lihenifikacije.



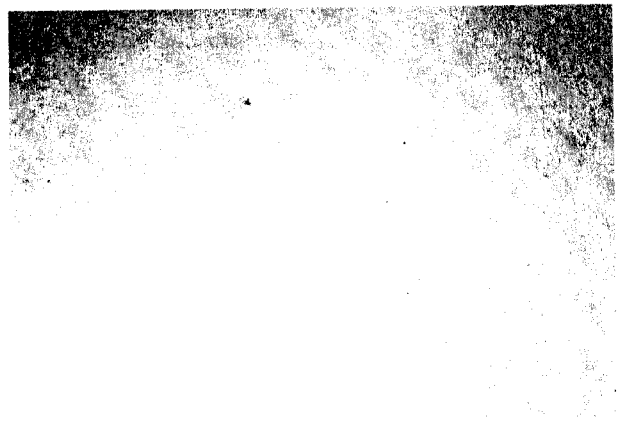
Sl. 1 – Slivene papule i hiperpigmentacija sa znacima lihenifikacije po koži gotovo cele površine leđa



Sl. 2 – Grudni koš: makularna braonkasta hiperpigmentacija i brojne slivene papule



Sl. 3 – Zahvatanje slepoočne regije i ruba kapilicijuma



Sl. 4 – Detalj - slivene, poligonalne, brojne papule sa oskudnim znacima lihenifikacije

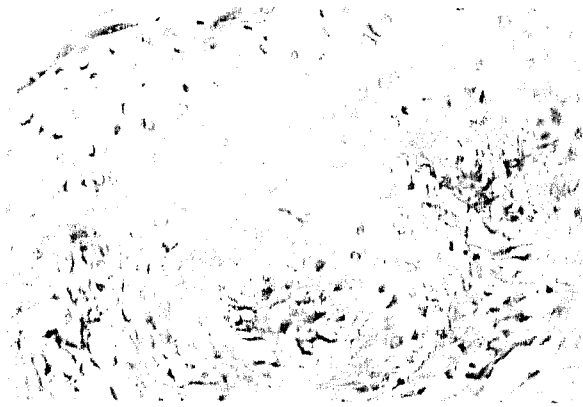
Rezultati tada urađenih svih laboratorijskih analiza bili su u granicama referentnih vrednosti.

Prvi patohistološki (PH) pregled isečka izmenjene kože iz januara 2000. godine pokazao je epidermis sa blagom do jako izraženom orthohiperkeratozom, umerenom, nepravilnom akantozom uz naznačeno izduživanje pojedinih epidermalnih prečki zaobljenih vrhova, subepidermno pukotinasto raslojavanje derma od epiderma sa fokalnom bazalnom vakuolizacijom epiderma. U papilarnom dermu nalazi se homogen eozinofilni, PAS-pozitivan materijal prožet retkim mononukleusnim ćelijama i pigmentnom inkontinencijom. U preostalom delu papilarnog derma vidi se umerena do naznačena fibroza. U superficijalnom dermu nalazi se fokalno vrlo oskudan perivaskularni zapaljenjski infiltrat sačinjen od mononukleara (slika 5). Preparat je obojen tioflavinom-T i dobijen je pozitivan nalaz.

Radi isključivanja sistemske amiloidoze, primarne i sekundarne, učinjena je rebiopsija i ponovna patohistološka obrada bioptata. Rezultati laboratorijskih ispitivanja, uključujući proteinogram, detekciju Bence Jonesovih proteina u mokraći, bili su negativna ili u fiziološkim granicama. Eho-kardiografski i EKG nalazi takođe uredni.

Patohistološkim pregledom kože posle nove biopsije nađen je hiperortokeratotičan i ortogranularan epiderm sa ume-

renom iregularnom hiperplazijom i izduženjem epidermних прећи. Papilarni derm je fokalno homogenizovan i eozinofilan na hematoksilin eozinske preparate. Uočava se izraženija PAS pozitivnost u papilarnom dermu zbog prisustva lamelnog, homogenog i globularnog materijala. Kapilari gornjeg derma su dilatirani, debljeg zida, fokalno lako umnoženi i okruženi mononukleusnim infiltratom koji na nekim mestima pokazuje egzocitozu u epiderm. U predelu gornjeg derma nalazi se dosta melanofaga. Na preparatu bojenom metodom kongo crveno nema specifične polarizacije. U tkivu kože nema mucina, dok je reakcija sa poliklonskim antikeratin antitelom u dermu negativna. Morfološki nalaz je indirektno ukazao na moguće prisustvo amiloida u papilarnom dermu.



Sl. 5 – Depoziti amiloida u papilarnom dermu (H&E, × 200)

Analizom malog dela istog uzorka kože, u papilarnom delu derma uočene su strukture koje svojim ultrastrukturnim karakteristikama odgovaraju depozitima amiloida, koje se nalaze u bliskom kontaktu s fibroblastima (slike 6 i 7).



Sl. 6 – Fibroblasti sa okolnim amiloidnim depozitom (TEM, × 14 000)

Diskusija

Termin amiloid je opšti naziv za grupu patoloških proteina koji se deponuju između ćelija u tkivima i organima u toku vrlo različitih kliničkih oboljenja i stanja (3, 4).

Depoziti amiloida, nezavisno od porekla i anatomske lokalizacije, imaju zajedničke morfološke i fizičke osobine i tinktorijalne karakteristike (4). Svi tipovi amiloida i pored različitog hemijskog sastava imaju istu ultrastrukturu i izgled u polarizovanom svetlu. Primenom savremenih biohemijskih i imunohistohemijskih metoda do sada je identifikovano preko dvadeset različitih tipova amiloidnih fibrilarnih proteina, time i tipova amiloida (5). Oni se talože sistemski ili lokalno putem različitih patogenetskih mehanizama. Amiloidoza stoga nije jedna bolest već heterogena grupa oboljenja čija je zajednička karakteristika deponovanje patoloških proteina (amiloida) sličnog izgleda (4).

Depozite amiloida čine tri osnovne komponente:

- fibrilarni protein,
- amiloidna pentagonalna (P) komponenta,
- glikozaminoglikani.

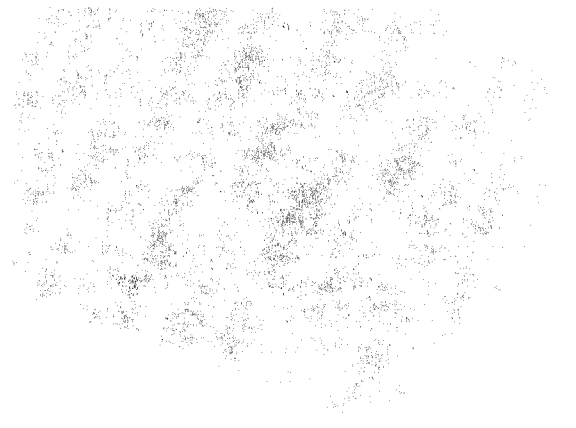
Fibrilarni protein predstavlja najveći deo amiloida – oko 90–95% (6). Tercijarna (trodimenzionalna) struktura ovog proteina u fibrilarnim depozitima i interakcija sa drugim komponentama odgovorni su za karakteristike amiloida (7). Hemijska priroda fibrilarnog proteina varira zavisno od osnovne bolesti, ali je istovremeno odlučujući faktor za klasifikaciju tipova amiloida.

Amiloidna P komponenta je glikoprotein koji se nalazi u svim tipovima amiloida u količini od svega 5–10%. Potiče od normalnog proteina seruma (α_1 -glikoprotein) koji je nazvan serumna amiloidna P komponenta (4).

Treću komponentu amiloida čine sulfatisani glikozaminoglikani, u većini slučajeva heparin sulfat proteoglikan (8).

Depoziti amiloida nezavisno od hemijske strukture fibrilarnih proteina imaju sledeće karakteristike:

- afinitet za kongo crveno (kongofilija) i zelenu birefringenciju u polarizacionom svetlu,



Sl. 7 – Fibrilarni izgled amiloida (TEM, × 27 500)

- karakterističnu fibrilarnu ultrastrukturu,
- konformaciju amiloidnih fibrila u vidu antiparalelne β -naborane ploče.

Pored toga, depoziti amiloida su u fiziološkim uslovima nerastvorljivi i rezistentni na proteolitičke enzime (4).

S obzirom na to da još uvek nema adekvatnog kliničkog i laboratorijskog testa za postavljanje korektno dijagno-

ze, potrebna je histološka potvrda i elektronskomikroskopsko ispitivanje (9).

Mikroskopski, na tkivnim preseccima pri rutinskom bojenju hematoksilin-eozinom (HE) amiloid je u vidu amorfnе, homogene i eozinofilne ekstracelularne materije, staklastog i hijalinskog izgleda. Ovom metodom bojenja amiloidni depoziti se ne razlikuju od drugih depozita hijalinskog izgleda (3, 4).

Za dokazivanje amiloida koriste se različite histohe-mijske metode. Uvođenjem metode bojenja kongo crvenim počev od 1920. godine u znatnoj meri je olakšano dijagno-stikovanje amiloidoze u biopsijskom materijalu (1). Amiloid se ovom metodom boji intenzivno crveno ili oranžcrve-no. Kada se presecci tkiva obojeni kongo crvenim posma-traju u polarizacionom svetlu (polarizacioni mikroskop), amiloid pokazuje karakterističnu zelenu birefringenciju (3, 4). Pri bojenju tioflavinom-T, amiloid daje žutozelenу fluo-rescenciju pod ultravioletnim svetlom (fluorescencijski mi-kroskop) (2, 3). Budući da sulfatni glikozaminoglikani daju pozitivnu reakciju metahromazije, amiloid se metil violetom ili kristal violetom boji crveno ili ljubičasto. Zbog prisustva amiloidne P komponente bojenje amiloida perjodnom kise-linom i Šifovim reagensom (PAS) je pozitivno (10).

Elektronskomikroskopsko ispitivanje ultratankih pre-seka tkiva pokazuje da amiloidni depoziti imaju tipičnu fi-brilarnu ultrastrukturu (3, 4). Fibrili amiloida takođe vezuju antitela prema keratinu (11).

Na žalost, bojenje metil violetom i kongo crvenim mo-že biti dvosmisleno i neadekvatno za detekciju malih depo-zita amiloida. Lažno negativni rezultati se mogu javiti kod koloidnog milijuma i lipidne proteinoze. Lažno pozitivna bojenja tioflavinom-T mogu se javiti kod stromalnih hijalin-skih depozita, kolagenskih fibrila i koloidnih telašaca kod lihen planusa (3).

Sigurna dijagnoza amiloidoze bazira se na dokazu de-pozita amiloida u tkivnim uzorcima praćenih kongofilijom, kombinovanom sa zelenom birefringencijom u polarizova-nom svetlu i fibrilarna ultrastruktura (4).

Kožna amiloidoza je retko oboljenje, relativno karak-teristične kliničke slike, ali ponekad može da predstavlja značajan dijagnostički problem.

Primarna lokalizovana kožna amiloidoza sastoji se od makuloznih, papuloznih i nodularnih promena. Nodularni ob-lik se smatra ekstramedularnim plazmocitomom (2, 3). Nje-gove niti su imunoglobulini tipa AL i lokalno se stvaraju iz abnormalnih dugih lanaca koje proizvode izmenjeni plazmo-

citi. Proteinski sastav amiloidnih fibrila u makuloznom i pa-puloznom obliku primarne kožne amiloidoze etiološki nije razjašnjen (3, 4). Uloga hronične fricije, kao i preklapanje sa nodularnim prurigom i hroničnom lihen simpleksom ispitiva-na je i potencirana od strane brojnih autora (12, 13).

Kod naše bolesnice prvi PH nalaz pokazao je PAS-pozitivan materijal u papilarnom dermu, a i bojenje tioflavi-nom-T bilo je pozitivno. Dobijeni nalazi bili su u skladu sa dijagnozom, ali radi isključivanja sistemske amiloidoze, primarne i sekundarne učinjena je ponovna biopsija.

U uzorku dobijenom rebiopsijom patohistološki nalaz je pokazao izuzetnu PAS-pozitivnost. Međutim, bojenje metodom kongo crveno nije pokazalo specifičnu polariza-ciju, a reakcija sa poliklonskim antikeratinskim antitelom u dermu ostala je negativna. Podaci iz literature navode mo-guće lažno negativne nalaze u slučajevima kada se radi o malim amiloidnim depozitima (3). Radi definitivne potvrde dijagnoze urađen je elektronskomikroskopski pregled i tek je ultrastrukturni nalaz pokazao pravu prirodu depozita u papilarnom dermu, tj. da se radi o amiloidu.

Terapijski modaliteti koji se primenjuju kod primarno lokalizovane kožne amiloidoze su brojni. Lečenje je često neefikasno. U blažim varijantama od pomoći su snažni kor-tikosteroidi za lokalnu primenu sa ili bez okluzije (2, 3). U zemljama poput Ekvadora, gde je primarna kutana amiloi-doza česta, preporučuje se lokalna primena 10% dimetilsul-foksida, mada novije studije negiraju njegov pozitivan tera-pijski efekat (3, 14). Dermabrazija je pokazala dobre rezul-tate i dugotrajan efekat kod papularnog oblika i *lichen amyloidosusa* (3, 15). Etreinat smanjuje subjektivni osećaj svraba kod *lichen amyloidosusa*, ali se stanje pogoršava ka-da se primena leka obustavi (16). Novija ispitivanja poka-zala su dobar učinak acitretina (17).

Mi smo odlučili da terapiju otpočnemo acitretinom u dozi od 1 mg/kg telesne mase. Početni dobri efekti u smislu smanjenja subjektivnog osećaja svraba ohrabрили su nas da se započeta terapija produži.

Zaključak

Primarna lokalizovana kutana amiloidoza je retko oboljenje različitog kliničkog izgleda, hroničnog toka, što može biti uzrok diferencijalnodijagnostičkih teškoća. Pri-mena većeg broja komplementarnih metoda i tehnika pone-kad je nužnost radi korektnog i preciznog postavljanja di-jagnoze.

L I T E R A T U R A

1. *Black MM.* Amyloid and the amyloidoses of the skin. In: *Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM,* editors. Textbook of Dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell Science 1998. p. 2626–37.
2. *Stojanov Lj, Karadaglić Đ.* Amyloidosis of the skin. In: *Karadaglić Đ,* editor. Dermatology. Beograd: Vojno-izdavački zavod-Verzal press, 2000. p. 1513–6. (in Serbian)
3. *Breathnach SM.* Amyloidosis of the skin. In: *Fitzpatrick TA, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF,* editors. Dermatology in general medicine. 5th ed. New York: McGraw Hill; 1999. p. 1756–65.
4. *Tasić-Dimov VD, Dimov CD.* Amyloid and Amyloidosis. Niš: Prosveta; 2002. (in Serbian)

5. *Westermarck P.* Pathogenesis and nomenclature of amyloid. In: *Hauptmann S*, editor. *Surgical Pathology Update 2001*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2001. : 473–75.
6. *Burkitt HG, Stevens A, Lowe JS, Young B.* *Wheater's Basic Histopathology. A Colour Atlas and Text*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1996.
7. *Kisilevsky R.* Amyloidosis. In: *Rubin E, Faber JL*, editors *Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994. p. 1162–74.
8. *Kisilevsky R.* Heparin sulfate proteoglycans in amyloidogenesis: an epiphenomenon, a unique factor, or the tip of a more fundamental process? *Lab Invest* 1990; 63(5): 589–91.
9. *Rocken C.* Histopathological diagnosis and classification of amyloid. In: *Hauptmann S*, editor. *Surgical Pathology Update 2001*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2001. p. 477–8.
10. *Glenner GG.* Amyloid deposits and amyloidosis: the beta-fibrilloses. *N Engl J Med* 1980; 302 (24): : 1283–92.
11. *Huilgol SC, Ramnarain N, Carrington P, Leigh IM, Black MM.* Cytokeratins in primary cutaneous amyloidosis. *Australas J Dermatol* 1998; 39(2): 81–5.
12. *Muramatsu T, Honoki K, Shirai T.* Localized cutaneous amyloidosis simulating lichen simplex chronicus. *J Dermatol* 1995; 22(10): 759–63.
13. *Weyers W.* Lichen amyloidosis – disease entity or the effect of scratching. *Hautarzt* 1995; 46(3): 165–72.
14. *Kobayashi T, Yamasaki Y, Watanabe T, Onoda N.* Extensive lichen amyloidosis refractory to DMSO. *J Dermatol* 1995; 22(10): 755–8.
15. *Harahap M, Marwali MR.* The treatment of lichen amyloidosis. A review and a new technique. *Dermatol Surg* 1998; 24(2): 251–4.
16. *Helander I, Hopsu-Havu VK.* Treatment of lichen amyloidosis by etretinate. *Clin Exp Dermatol* 1986; 11(6): 574–7.
17. *Reider N, Sepp N, Fritsch P.* Remission of lichen amyloidosis after treatment with acitretin. *Dermatology* 1997; 194(3): 309–11.

Rad je primljen 5. XII 2002. god.

Abstract

Mikić D, Forcan S, Kostov M, Popović L, Brajušković G. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61(1): 83–87.

PRIMARY-LOCALIZED-CUTANEOUS-AMYLOIDOSIS – LICHEN AMYLOIDOSUS

This case report presented a female patient with primary-localized-cutaneous-amyloidosis in the form of lichen amyloidosis. Primary-localized-cutaneous-amyloidosis is a rare idiopathic dermatosis caused by abnormal deposition of amyloid composed primarily of degenerated keratin filaments. In order to establish the final diagnosis, detailed clinical and laboratory investigations were performed, with a particular emphasis on pathohistological analysis of skin specimens, special stains, and electron microscopy.

Key words: skin diseases; amyloidosis; biopsy; amyloid; staining and labeling; acitretin.