

Algemeen medische informatie

Amyloïdose

Etiologie en klinische verschijnselen

Samenvatting. Amyloïdose wordt veroorzaakt door een stoornis in de eiwitstofwisseling waarvoor amyloïd-eiwitten in weefsels en organen worden afgezet. Amyloïdose kan worden onderverdeeld in gegeneraliseerde en gelokaliseerde vormen. De prognose van amyloïdose is in de meeste gevallen slecht, aangezien er nog geen effectieve behandeling mogelijk is.

SCHOUTEN JA. Amyloïdose. Etiologie en klinische verschijnselen. Ned Tijdschr Tandheelkd 1995; 102: 52-4.

J.A.Schouten, internist

Uit de afdeling Algemene Inwendige Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit te Amsterdam.

Trefwoorden: Geneeskunde – Amyloïdose

Adres: Dr. J.A.Schouten, AZVU, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam.

1 Inleiding

Amyloïdose is de benaming voor een groep ziektebeelden die met elkaar gemeen hebben dat ze worden veroorzaakt door wasachtige infiltraten in weefsels en organen, bestaande uit amyloïd. Deze infiltraten beschadigen op den duur het normale weefsel tengevolge van druk, hypoxie en atrofie. Amyloïd bestaat uit extracellulaire afzetting van onoplosbaar fibrillair eiwit met een karakteristieke bèta-voubladstructuur (afb. 1).

Onder de lichtmicroscopie heeft amyloïd het aspect van amorf homogeen eosinofiel materiaal. Deze substantie werd voor het eerst beschreven door Virchow in 1854.¹ Bij gebruik van gepolariseerd licht vertoont amyloïd na kleuring met Congorood zijn karakteristieke geel-groen gekleurde dubbelbreking. De oorzaak van de vorming van amyloïd-eiwitten en de neerslag ervan in weefsels is nog onduidelijk. Eenmaal neergeslagen amyloïd wordt nauwelijks afgebroken en kan niet of slechts in geringe mate worden verwijderd. Amyloïdose kan aanwezig zijn in een gegeneraliseerde vorm of als een gelokaliseerde vorm.

2 Classificatie

Van oudsher is een classificatie gebruikt waarbij amyloïdose als primair (idiopathisch), secundair (bij chronische ontstekingsprocessen) of familiaal wordt beschreven. De ontdekking dat amyloïd kan worden gevormd uit verschillende soorten amyloïd-eiwitten heeft geleid tot een nieuwe classificatie van amyloïdose. In deze classificatie worden de diverse amyloïd-syndromen naar hun etiologie, oftewel op grond van de biochemische karakteristieken van de betreffende amyloïd-eiwitten ingedeeld (tab. I).^{2,3} Biochemisch zijn er drie hoofdtypen amyloïd met daarnaast nog een aantal zeldzame typen te onderscheiden:^{1,4}

1. *Amyloïd type AL* wordt gevonden bij immunoglobulineproducerende tumoren en stond vroeger bekend als primaire amyloïdose, beschreven bij multipole myeloma. De amyloïd-neerslagen bij dit type amyloïdose bestaan uit intacte of gefragmenteerde lichte-keten-immunoglobulinen, gesynthetiseerd door immunoglobuline synthetiserende B-lymfocyten of plasmacellen.

2. *Amyloïd type AA* bestaat uit een niet-immunoglobuline eiwit dat voorkomt bij chronische infecties, chronisch inflammatoire aandoeningen, familiale Middellandse-Zeekoorts (FMF) en maligne lymfomen. Aangenomen wordt dat het

type AA afkomstig is van serum-amyloïd A (SAA). SAA is een acute-fase-eiwit dat gesynthetiseerd wordt door hepatocyten bij ontstekingsreacties. Amyloïdose type AA werd vroeger secundaire amyloïdose genoemd, d.w.z. in samenhang met ontstekingsprocessen. Reumatische aandoeningen zijn de belangrijkste oorzaak van type AA amyloïdose. Dit type amyloïdose is aanwezig bij 5-10% van de patiënten met chronische reumatoïde artritis.

3. Het derde type amyloïd-eiwit is afkomstig van *pre-albuminefibrillen* en wordt gevonden bij familiale amyloïd polyneuropathie.

Overige nog te noemen amyloïd-eiwitten zijn het bèta-proteïne en het bèta 2-microglobuline, die respectievelijk in de hersenen van patiënten met de ziekte van Alzheimer en in synovia en botweefsel van hemodialyse-patiënten worden gevonden.

3 Ziektebeeld

De klinische verschijnselen van amyloïdose lopen sterk uiteen en hangen af van de organen die zijn aangedaan (tab. II). De primaire structuur van het amyloïd-eiwit is deels bepalend voor het klinische beeld.^{1,2} De uitingen van amyloïdose zijn niet specifiek en worden dikwijls gemaskeerd door de onderliggende ziekte. Er is klinisch geen absoluut onderscheid te maken tussen de verschillende amyloïd-syndromen.

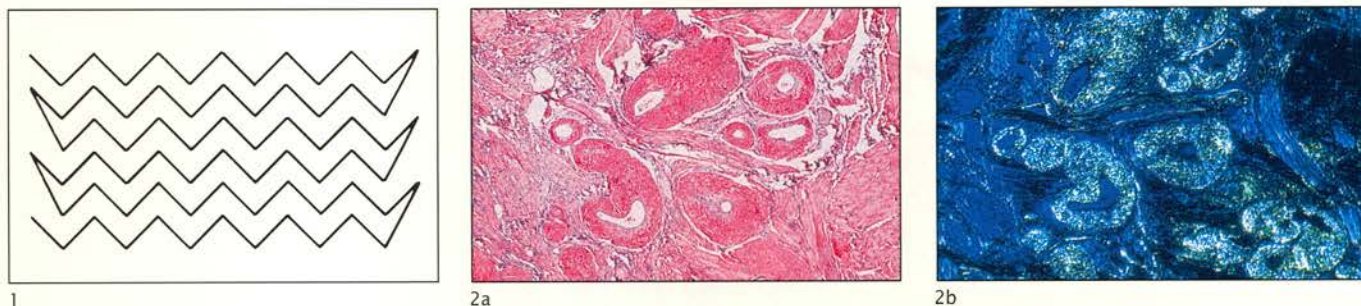
Bij amyloïdose type AL zijn veelal de volgende organen aangedaan: hart, longen, huid, tong, schildklier en het maag-darmkanaal. Ook parenchymateuze organen (lever, milt en nieren) en het vaatstelsel zijn dikwijls aangedaan.

Amyloïdose type AA toont een predilectie voor milt, lever, nieren, bijniere en lymfeklieren. Geen orgaanstelsel echter wordt ontzien en ook een uitgebreide amyloïdose van het vaatstelsel kan worden gevonden.

De symptomen en afwijkingen van amyloïdose zijn gerelateerd aan de mate waarin de betreffende organen zijn aangedaan.⁵

3.1 De nieren

Het nefrotisch syndroom is de meest opvallende manifestatie. In het begin is er alleen een lichte proteïnurie, later overgaand in massale proteïnurie. Vooral bij familiale Middellandse-Zeekoorts veroorzaakt amyloïdose in de eerste plaats nefropathie.



Afb. 1. Karakteristieke bèta-vouwbladstructuur van gepaarde fibrillen van een amyloid-vezel. (Uit: Braverman IM, red. Skin signs of systemic disease. 2e druk. Philadelphia: WB Saunders Company, 1981.)

Afb. 2. Biopt uit de onderlip. De vaatwanden zijn sterk verdikt en kleuren positief met Congorood (a). Bij microscoperen met gepolariseerd licht wordt het karakteristieke geel-groene dubbelbrekende amyloid gezien (b).

3.2 Hart en longen

Cardiale amyloïdose wordt voornamelijk gezien bij amyloïdose type AL en bij sommige vormen van erfelijke en seniele amyloïdose. Amyloïdose van het hart manifesteert zich als cardiomegalie, onbehandelbare decompensatio cordis of ritmestoornissen. Echocardiografie is de meest sensitieve en niet-invasieve methode voor het diagnostiseren van amyloïdose van het hart. Patiënten met cardiale amyloïdose zijn zeer gevoelig voor digitalis, zodat fatale ritmestoornissen kunnen optreden na toediening ervan. De luchtwegen kunnen zijn aangedaan in de vorm van afwijkingen aan de grote luchtwegen of als nodulaire of diffuse amyloïd-neerslagen in de longen.

3.3 Maag-darmkanaal en lever

Amyloïd in het maag-darmkanaal veroorzaakt motiliteitsstoornissen van slokdarm, maag, dunne en dikke darm, malabsorptie, bloedingen en pseudo-obstructie. Amyloïdose van de lever veroorzaakt hepatomegalie, maar zelden icterus. Soms is alleen het alkalische fosfatasegehalte verhoogd. De lever en de milt zijn hierbij dikwijls beide vergroot, vast en rubberachtig.

3.4 De tong

Macroglossie komt vaak voor bij multipole myeloma-gerelateerde amyloïdose. Diffuse neerslag van amyloïd in de tong veroorzaakt een macroglossie met een glad, bleek en atrofisch oppervlak. De tongvergroting kan plotseling of geleidelijk zijn ontstaan en is meestal pijnloos. Soms veroorzaakt deze afwijking slikklachten.

3.5 Huid en slijmvliezen

Mucocutane amyloïdose kan gevonden worden als manifestatie van systemische amyloïdose of kan een lokale vorm van amyloïdose zijn. Bij 30-40% van de patiënten met myeloma-gerelateerde amyloïdose zijn mucocutane afwijkingen aanwezig.⁶ Wasachtige, gelig doorschijnende papels, plaques of noduli, urticaria pigmentosa en purpura zijn hiervan de meest voorkomende uitingen. Sommige patiënten met amyloïdose van de kleine bloedvaatjes vertonen een verhoogde bloedingsneiging als gevolg van een verhoogde fragiliteit van deze vaatjes. Dergelijke patiënten kunnen zich presenteren met zowel huid- als slijmvliesbloedingen.⁴ Aan de huid kunnen spontaan of na krabben uitgebreide purpura optreden. Predilectieplaatsen voor dergelij-

ke huidbloedingen zijn de oogleden, nasolabiaalplooien, het periorale en periumbilicale weefsel, oksels en liezen. Ook bestaat bij deze patiënten een verhoogde bloedingsneiging uit het mond-, neus- en darmslijmvlies. Deze patiënten komen met bloedend tandvlees, neusbloedingen, haematemesis of melaena. Het tandvlees is hierbij verdikt en sponsachtig. De lippen zijn soms gezwollen met nodulaire partijen.

3.6 Bewegingsapparaat

Amyloïd-infiltratie van gewrichten leidt tot periarticulaire verdikking, onder andere waarneembaar als het schouderkussen-fenomeen. Infiltratie in spieren leidt tot pseudohypertrofie. Het carpale-tunnelsyndroom treedt op bij systemische amyloïdose type AL, bij hemodialyse-patiënten tengevolge van neergeslagen bèta-microglobuline en bij sommige erfelijke vormen van amyloïdose. Amyloïdose van het zenuwstelsel kan gepaard gaan met perifere en/of autonome neuropathie, demencie of cerebrale bloedingen.

3.7 Overige amyloïd-syndromen

Amyloïd-neerslagen in de eilandjes van Langerhans worden veel gezien bij type II diabetes mellitus. Amyloïd-neerslag in de schildklier kan resulteren in het ontstaan van een struma en komt voor bij patiënten met een medullair schildkliercarcinoom. Andere maligniteiten die gepaard gaan met amyloïdose zijn hairy cell leukemie en niercelcarcinoom. Amyloïd nefrotisch syndroom is beschreven bij heroïneverslaafden.

4 Diagnostiek

De diagnose amyloïdose wordt gesteld via histologisch onderzoek. Een rectumslijmvlies- of tandvleesbiopsie of een aspiraats uit subcutaan vet van de buikwand geven het meest resultaat en zijn het gemakkelijkst uit te voeren. Andere lokalisaties voor het nemen van een biopsie zijn o.a. lipslimvlies, huid, lever en nieren. Het biopsie moet met Congorood worden gekleurd en met gepolariseerd licht onder de microscoop worden bekeken voor het aantonen van het karakteristieke geel-groene dubbelbrekende amyloïd (afb. 2). Bij elektronenmicroscopie van amyloïd ziet men fibrillen van ca. 100 Å. Immunoelektroforese van serum en urine en eventueel beenmergonderzoek zijn van belang voor het kunnen maken van onderscheid tussen myeloma-gerelateerde amyloïdose type AL en reactieve amyloïdose type AA. Overigens kan dit onderscheid ook worden gemaakt door de Congorood-kleuring vooraf te

Tabel I.
Classificatie van amyloïdose.^{1,3}

Klinische syndromen	Gebruikelijke lokalisatie	Amyloïd-eiwit
Gegeneraliseerd verworven		
Immunoglobuline-producerende tumoren	hart, tong, maagdarmkanaal nieren, zenuwen, huid, ligamenten	AL
Reactief	nieren, lever, bijnieren, schildklier	AA
Gegeneraliseerd erfelijk		
Familiale Middellandse-Zeeoorts	pleura, peritoneum, nieren milt, lever	AA
Amyloïd neuropathie	perifere en autonome zenuwen	prealbumine
Gelokaliseerd		
Endocrien	schildklier, bijnieren, pancreas	AE
Seniel	hersenen, hart	bèta-proteïne
Amyloïdtumoren	long, larynx, tong, huid	AL

AA = reactief amyloïd; AE = amyloïd endocrien
 AL = amyloïd lichte keten

Tabel II.
Klinische verschijnselen die suggestief zijn voor amyloïdose.

Nefrotisch syndroom en nierinsufficiëntie
Perifere polyneuropathie met of zonder carpaal-tunnelsyndroom
Restrictieve cardiomyopathie
Malabsorptie-syndroom en gastro-intestinaal bloedverlies
Polyarthropathie
Noduli, huidinfiltraten en periorbitale purpura
Macroglossie
Sicca-syndroom

Summary

AMYLOIDOSIS: ETIOLOGY AND CLINICAL MANIFESTATIONS

Key words: Internal medicine – Amyloidosis

Amyloidosis is a disorder of protein metabolism in which autologous proteins are deposited intercellularly as fibrils with characteristic staining properties and ultrastructural features. Amyloid deposits may be focal, localized to a particular tissue or organ, or distributed systemically. Many different chemical forms of amyloid have been identified and amyloid may accumulate as a result of a variety of different pathogenetic mechanisms. Amyloid deposits rarely regress, but rather tend to increase inexorably in size. Since there is no effective therapy for systemic forms of amyloidosis, they carry a poor prognosis in most cases.

laten gaan door een behandeling van het weefsel met kaliumpermanganaat; AA-amyloïd verliest daarbij haar affiniteit voor Congorood, terwijl dit bij het AL-type niet het geval is.⁷

5 Therapie

Momenteel is er geen effectieve behandeling mogelijk van gegeneraliseerde amyloïdose.^{2,3,5} Alleen lokale amyloïd-tumoren kunnen chirurgisch worden verwijderd. De therapie van amyloïdose moet gericht zijn op remming van voorlopereiwitten van amyloïd. Een goed voorbeeld hiervan is de behandeling van familiale Middellandse-Zeeoorts met colchicine. Colchicine remt bij deze ziekte de vorming van serum amyloïd A, waardoor het ontstaan en de progressie van amyloïdose kan worden tegengegaan. Eenzelfde effect kan soms worden verkregen door intensieve behandeling van chronisch infectieuze aandoeningen. Chemotherapie komt in aanmerking bij amyloïdose veroorzaakt door multipole myeloma. Van deze behandeling is tot nu toe slechts bij een klein aantal patiënten een gunstig effect op de amyloïdose beschreven. De prognose van amyloïdose is slecht bij patiënten met een multipole myeloom; de overlevingsduur na het stellen van de diagnose bedraagt één tot twee jaar. Patiënten met een reactieve gegeneraliseerde amyloïdose hebben een betere prognose, mits de onderliggende ziekte effectief wordt behandeld. Cardiale en nierinsufficiëntie zijn de belangrijkste doodsoorzaken van patiënten met amyloïdose. Terminale nierinsufficiëntie dient op de gebruikelijke wijze te worden behandeld; de diagnose amyloïdose is geen contra-indicatie tegen het uitvoeren van niertransplantatie.

Literatuur

- Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses. *N Engl J Med* 1980; 302: 1283-92, 1333-43.
- Witteveen EM, Janssen HLA, Hazenberg BCP et al. Amyloidosis; pathogenese en therapie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 2318-22.
- Geist JR, Geist SMR, Wesley RK. Diagnostic procedures in oral amyloidosis. *Compend Contin Educ Dent* 1993; XIV: 924-35.
- Stone MJ. Amyloidosis: A final common pathway for protein deposition in tissues. *Blood* 1990; 75: 531-45.
- Pepys MB. Amyloidosis. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, red. *Oxford Textbook of Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1987.
- Breathnach SM. Amyloid and amyloidosis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1-16.
- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, red. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 5e druk. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994.