

DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-1-39-43

УДК 616–003.821:616.33–018

14.03.02 – патологическая анатомия

© З. В. Гюева, Л. М. Михалева, 2019

Клинико-морфологические особенности амилоидоза желудка и двенадцатиперстной кишки

З. В. Гюева¹, Л. М. Михалева^{2*}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ, Россия

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия

Цель исследования – изучение клинико-морфологических особенностей амилоидоза в биоптатах желудка и двенадцатиперстной кишки с проведением иммуногистохимического типирования.

Материал и методы. Исследовано 19 биоптатов желудка и 22 биоптата двенадцатиперстной кишки от 27 пациентов, у которых амилоидоз был подтвержден патоморфологически. Материал фиксировали в 10% растворе формалина и после стандартной гистологической проводки заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и конго красным. Иммуногистохимическое типирование амилоидных отложений проводилось с использованием широкой панели антител к разным типам амилоидоза.

Результаты. Всего был исследован 41 биоптат с амилоидозом желудка и двенадцатиперстной кишки. При гистологическом исследовании обнаруживались интерстициальные и васкулярные амилоидные отложения во всех отделах слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Иммуногистохимическое типирование показало, что среди 19 биоптатов желудка было 7 случаев с AL-капша амилоидозом, 6 – с AA-амилоидозом, по 2 случая – с AL-лямбда и транстирретиновым амилоидозом, в 2 биоптатах установлен смешанный тип амилоидоза. В двенадцатиперстной кишке в 10 биоптатах диагностирован AL-капша амилоидоз, в 5 – AA-амилоидоз, в 4 – AL-лямбда, в 2 – транстирретиновый, а в 1 случае смешанный тип амилоидоза.

Заключение. Проведенное исследование показало, что наиболее часто в биоптатах желудка и двенадцатиперстной кишки диагностируется AL-капша и AA-амилоидоз. Иммуногистохимическое типирование было успешным во всех наблюдениях, что подтверждает адекватность выбранного метода для диагностики амилоидоза.

Ключевые слова: амилоидоз, желудок, двенадцатиперстная кишка, иммуногистохимическое исследование.

Specific Clinical and Morphological Characteristics of Amyloidosis of the Stomach and Duodenum

© Z. V. Goeva¹, L. M. Mikhaleva^{2*}, 2019

¹North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

²Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

The aim of the study was to investigate specific clinical and morphological characteristics in biopsy specimens of the stomach and duodenum using immunohistochemical typing.

Material and methods. Biopsy specimens – 19 from the stomach and 22 from the duodenum were examined. The specimens were obtained from 27 patients with later pathomorphologically verified amyloidosis. The specimens were fixed in 10% formalin solution, processed with the standard technique of histological tissue making and embedded into paraffin blocks. The tissue sections were stained with H&E and congo red. A broad panel of antibodies to different types of amyloidosis was used for immunohistochemical typing of amyloid deposits.

Results. In total, 41 biopsy specimen of the gastric and duodenal amyloidosis was examined. Histological findings included interstitial and vascular amyloid deposits in stomach and duodenum. Based on the results of immunohistochemical typing of 19 gastric biopsy specimens, AL λ amyloidosis was found in 7 cases, AA-amyloidosis – in 6, AL λ amyloidosis and transthyretin amyloidosis – in 2 cases each, and mixed type – in 2 biopsy specimens. Among biopsy specimens of the duodenum, AL κ – amyloidosis was diagnosed in 10 cases, AA-amyloidosis – in 5, AL λ amyloidosis – in 4, transthyretin amyloidosis – in 2, and mixed type – in one biopsy specimen.

Conclusion. Based on the study results, AL κ - and AA-amyloidosis were the most frequent amyloidosis types in the gastric and duodenal biopsy specimens. Immunohistochemical typing was successful in all cases, thus proving that the selected method was adequate for amyloidosis diagnostics.

Keywords: amyloidosis, stomach, duodenum, immunohistochemistry.

***Автор для переписки:**

Михалева Людмила Михайловна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», ул. Цюрупы, 3, г. Москва, 117418, Российская Федерация.

E-mail: morfolhum@mail.ru

***Corresponding author:**

Lyudmila Mikhaleva

Research Institute of Human Morphology, ul. Tsyurupy, 3, Moscow, 117418, Russian Federation

E-mail: morfolhum@mail.ru

Введение

Термин амилоидоз объединяет группу заболеваний, характеризующуюся экстрацеллюлярным отложением в органах и тканях нерастворимого фибриллярного белка амилоида, обладающего способностью к двойному лучепреломлению в сочетании с дихроизмом. [13]. Согласно данным последнего заседания Комитета интернационального общества по амилоидозу, состоявшегося в 2018 году, на сегодняшний день идентифицировано 36 аутологичных белков, вызывающих различные типы амилоидоза, из которых 14 вызывают системный амилоидоз, а 19 – локальный. Три типа белков могут быть проявлениями как системной, так и изолированной формы амилоидоза (AL, AN, APrP) [3].

Клиническая манифестация амилоидоза зависит от локализации и степени интенсивности амилоидных отложений. Наиболее часто амилоид обнаруживается в сердце, почках, периферических нервах. В последние годы исследователями часто описываются случаи амилоидоза в желудочно-кишечном тракте, который редко диагностируется благодаря клиническим проявлениям, однако на вскрытии у пациентов с системным амилоидозом встречается более чем в 40% случаев [11]. Возможны поражения различных отделов желудочно-кишечного тракта, но наиболее часто поражается двенадцатиперстная кишка [15, 16]. Амилоидные отложения в желудке и двенадцатиперстной кишке в основном встречаются при системном амилоидозе, однако описаны случаи изолированного поражения желудка или двенадцатиперстной кишки, которые зачастую характеризуются отсутствием клинической симптоматики [2, 4]. Основными клиническими проявлениями являются: потеря веса, диарея, боли в области живота, мальабсорбция, эзофагеальный рефлюкс, кровотечения в верхних и нижних отделах желудочно-кишечного тракта, изжога [10, 14]. Редким симптомом является гастропарез, который встречается лишь в 5% случаев при амилоидном поражении желудка [8]. При наличии вышеперечисленной симптоматики целесообразным является проведение эндоскопического исследования с взятием биопсийного материала. Во время исследования могут быть обнаружены субмукозные опухолеподобные массы, эрозии, изъязвления, ин-

трамуральные гематомы и утолщение слизистой оболочки желудка [7, 9, 12]. Современная морфологическая диагностика амилоидоза предусматривает не только его выявление в поляризованном свете после окрашивания конго красным, но и обязательное иммуногистохимическое типирование амилоида для определения дальнейшей терапевтической тактики [1, 6, 16].

В настоящей работе мы исследовали биоптаты желудка и двенадцатиперстной кишки с различными типами амилоидоза.

Материал и методы исследования

Исследован 41 биоптат (19 – из желудка, 22 – из двенадцатиперстной кишки) от 27 пациентов. Все биоптаты фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и после стандартной гистологической проводки заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и конго красным.

Иммуногистохимическое типирование было проведено с применением поликлональных антител к Р-компоненту амилоида (1:5000), моноклональных антител к AA-амилоидозу (1:600), фибриногену Fib (1:2000), лизоциму Lyz (1:3000), транстретиину ATTR (1:4000), anti- λ Dako (1:160000) и anti- κ Dako (1:160000) (Гамбург), поликлональные антитела к аполипопротеину AI (anti-Apo AI 1:1000), λ -легким цепям (Anti-AL1 1:3000), пептидные антитела к λ -легким цепям AL3 (1:250), AL7 (1:500) и κ -легким цепям anti-AK1 (1:1500), anti-AK2 (1:1000), anti-AK3 (1:3000), anti-AK4 (1:1000). Иммуноокрашивание проводилось с применением систем: Super sensitive Link-Label IHC Detection System (BioGenex), Bench Mark@ XT и ultraView TM Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit (Vetana Medical Systems, Tucson/AZ, США), LSAB Kit (Dako).

Результаты и их обсуждение

Биоптаты желудка и двенадцатиперстной кишки были получены от 27 пациентов, из которых 17 мужчин (59%) и 10 женщин (41%). У 14 из 27 пациентов были исследованы оба органа. Всего патоморфологическому изучению было подвергнуто 19 биоптатов желудка и 22 биоптата двенадцатиперстной кишки.

Микроскопически в биоптатах желудка и двенадцатиперстной кишки идентифицировались амилоидные массы в интерстиции и стенках сосудов. Срезы, окрашенные конго красным, при микроскопии в поляризованном свете демонстрировали яблочно-зеленое свечение амилоидных субстанций (рис.).

Мы проанализировали особенности амилоидных отложений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Амилоидные отложения обнаруживались в собст-

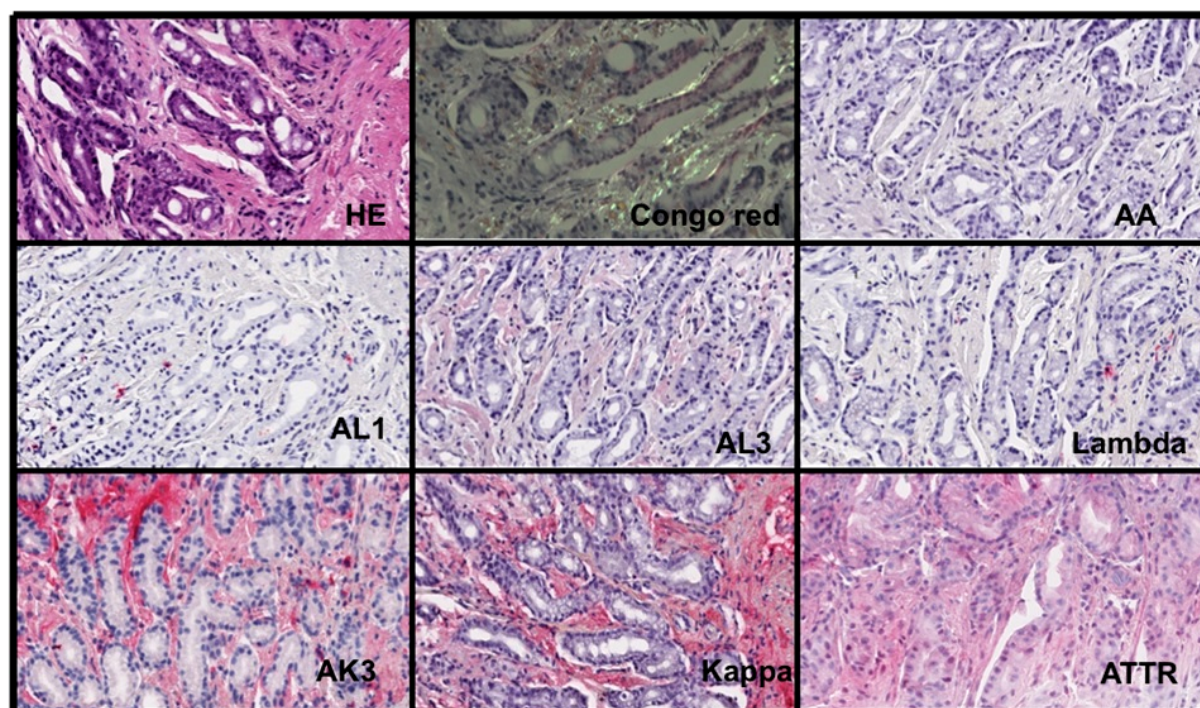


Рис. Амилоидоз желудка. Отложения амилоида в стенках сосудов и интерстиции. Обозначения: H&E – окраска гематоксилином и эозином; Congo red – окраска красным конго, наблюдается яблочно-зеленое свечение в поляризованном; AA, AL1, AL3, Lambda, ATTR – отрицательная иммунная реакция с антителами к AA-амилоиду, AL-лямбда амилоиду (AL1, AL3, Lambda), и транстирретину (ATTR). AK3, Карра – антитела к AL-каппа амилоидозу (AK3, Карра) дали выраженную иммунопозитивную реакцию. Об. 20, ок. 10.

венной пластинке слизистой оболочки в 33 наблюдениях. Амилоидные массы такой локализации наиболее часто встречались в биоптатах желудка (84%), реже – в двенадцатиперстной кишке несколько (77% случаев). В 33 биоптатах амилоидные отложения были локализованы в подслизистом слое.

В 15 из 19 биоптатов желудка амилоид откладывался интерстициально и васкулярно, в трех случаях – только интерстициально. В 16 из 22 биоптатов двенадцатиперстной кишки выявлялись амилоидные отложения в интерстиции и стенках сосудов, в 4 случаях – только в интерстиции, а в 2 – только в сосудистой стенке.

В результате иммуногистохимического типирования AL-каппа амилоидоз был диагностирован у 12 пациентов (17 биоптатов), AL-лямбда амилоид – у 4 (6 биоптатов), AA-амилоидоз – у 7 (11 биоптатов), а транстирретинный амилоидоз – у 2 пациентов (4 биоптата). В нашем исследовании было два наблюдения (3 биоптата) со смешанным типом амилоидоза, при котором антитела к AL-каппа амилоидозу и транстирретину одновременно давали одинаково интенсивную иммуноположительную реакцию. В первом случае это явление наблюдалось в биоптате желудка, а во втором – в желудке и двенадцатиперстной кишке.

При анализе клинических данных от 14 из 27 пациентов у больных AL-каппа амилоидозом отмечались следующие симптомы: боли в эпигастральной области, кровотечения из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, потеря массы тела более 10–12 кг, периодические диареи, дегтеобразный стул. У данных пациентов были диагностированы такие заболевания, как рефлюкс-эзофагит, кандидозный эзофагит, язва луковицы двенадцатиперстной кишки, хроническая почечная недостаточность, мультифокулярная карцинома мочевого пузыря с карциномой желудка, остеопороз.

У больных с AL-лямбда амилоидозом были выявлены эрозивный энтерит и моноклональная гаммапатия неясного генеза. В анамнезе у пациентов с AA-амилоидозом были установлены такие заболевания, как хронический ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, ювенильный ревматоидный артрит.

В нашем исследовании у двух пациентов установлен транстирретинный амилоидоз который, вероятно, у обоих носил системный характер. У одного больного установлен амилоидоз с локализацией в трех органах: в желудке, двенадцатиперстной кишке и толстой кишке, а у второго – в желудке, двенадцатиперстной кишке и, согласно имеющейся ме-

дицинской документации, в одном из нервов.

Два биоптата со смешанным типом амилоидоза (AL-каппа и транстретиновый) были взяты у мужчин старше 70 лет, однако никакими клиническими данными этих пациентов мы не располагали. В таких случаях необходимо клинически подтвердить или исключить наличие моноклональной гаммапатии каппа изотипа, в случае подтверждения которой есть основание утверждать наличие у данных пациентов AL-каппа амилоидоза.

Согласно литературным данным, AL амилоидоз с локализацией в органах пищеварения является одним из частых видов системного амилоидоза, более распространенным среди мужчин [5, 6]. В нашем исследовании 17 из 27 пациентов были мужчинами (63%), при этом AL-амилоидоз диагностировался у 8 из них (50%).

В литературе имеются данные о том, что определенные типы амилоида имеют свою предпочтительную локализацию в желудочно-кишечном тракте. В случаях, когда клиницистами предполагается системный амилоидоз, AL-каппа и AA-амилоидоз чаще локализируются в верхних отделах пищеварительного тракта, а транстретиновый и AL-лямбда амилоидоз, напротив, наиболее часто встречаются в нижних отделах (толстой кишке). В данной работе в 37% биоптатов желудка выявлен AL-каппа амилоид, а в 33% – AA-амилоидоз. Биоптаты с AL-лямбда, транстретиновым и смешанным амилоидозом составили по 10% каждый (по 2 биоптата). В 45% биоптатов двенадцатиперстной кишки был выявлен AL-каппа амилоидоз, в 23% биоптатах наблюдались AA-амилоидные отложения, в 18% установлен AL-лямбда амилоидоз, в 9% – транстретиновый, а в 5% – смешанный тип амилоидоза.

Заключение

Настоящее исследование показало, что амилоидные отложения в исследуемых биоптатах были обнаружены интерстициально и васкулярно во всех отделах слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Наиболее часто в исследуемых органах встречаются AL-каппа и AA-амилоидоз, при этом в двух наблюдениях был установлен смешанный тип амилоидоза (AL-каппа и транстретиновый). Проведенное исследование демонстрирует современные возможности иммуногистохимического исследования для повышения объективизации диагностики амилоидоза желудка и двенадцатиперстной кишки в биопсийном материале.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Гюева З. В., Михалева Л. М., Рёкен К. Иммуногистохимическое типирование гастроинтестинального амилоидоза с использованием расширенного набора антител, направленных против AL-каппа амилоидоза. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017; 19(2): 84–9 [Gioeva ZV, Mikhaleva LM, Röcken C. Immunohistochemical typing of gastrointestinal amyloid deposits using an expanded panel of antibodies directed against AL-kappa amyloidosis. The Journal of scientific articles "Health and Education millennium." 2017 Feb 28;19(2):84–9.] (in Russian). doi:10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-2-84-89
2. Ahn YH, Rhee YY, Choi SC, Seo GS. Localized Gastric Amyloidosis with Kappa and Lambda Light Chain Co-Expression. Clinical Endoscopy. 2018 May 31;51(3):285–8. doi: 10.5946/ce.2017.118.
3. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. Amyloid. 2018 Oct 2;25(4):215–9. doi: 10.1080/13506129.2018.1549825.
4. Choi JH, Ko BM, Kim C, Kim HK, Han JP, Hong SJ, et al. A Case of Localized Amyloid Light-Chain Amyloidosis in the Small Intestine. Intestinal Research. 2014;12(3):245. doi: 10.5217/ir.2014.12.3.245.
5. Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, Berk JL, Lichtenstein DR, O'Hara CJ, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. Haematologica. 2012 Jun 24;98(1):141–6. doi: 10.3324/haematol.2012.068155
6. Freudenthaler S, Hegenbart U, Schönland S, Behrens H-M, Krüger S, Röcken C. Amyloid in biopsies of the gastrointestinal tract—a retrospective observational study on 542 patients. Virchows Archiv. 2016 Feb 25;468(5):569–77. doi: 10.1007/s00428-016-1916-y
7. Hashimoto R. Kappa light-chain amyloidosis of gastrointestinal tract. Annals of Gastroenterology. 2018;32(1):109. doi: 10.20524/aog.2018.0319.
8. Hoscheit M, Kamal A, Cline M. Gastroparesis in a Patient with Gastric AL Amyloidosis. Case Reports in Gastroenterology. 2018 Jun 22;12(2):317–21. doi: 10.1159/000489297.
9. Iida T, Yamano H, Nakase H. Systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: Diagnosis from endoscopic and histological views. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2018 Feb 22;33(3):583–90. doi: 10.1111/jgh.13996.
10. Inayat F, Hurairah A. Duodenal Amyloidosis Masquerading as Iron Deficiency Anemia. Cureus. 2016 Aug 5;8(8). doi: 10.7759/cureus.725
11. Lee ASY, Lee DZQ, Vasanwala FF. Amyloid light-chain amyloidosis presenting as abdominal bloating: a case report. Journal of Medical Case Reports. 2016 Mar 30;10(1). doi: 10.1186/s13256-016-0857-z.
12. Marmol M, Bethencourt Mirabal A, Sanchez N, Ekinde B, Dorta C, Guida C, et al. 481. Critical Care Medicine. 2019 Jan;47:221. doi: 10.1097/01.ccm.0000551233.43005.6c
13. Merlini G, Bellotti V. Molecular Mechanisms of Amyloidosis. New England Journal of Medicine.

- 2003 Aug 7;349(6):583–96. doi: 10.1056/nejmra023144
14. Park SW, Jee SR, Kim JH, Lee SH, Hwang JW, Jang JG, et al. Duodenal amyloidosis secondary to ulcerative colitis. *Intestinal Research*. 2018;16(1):151–4. doi: 10.5217/ir.2018.16.1.151
15. Rowe K, Pankow J, Nehme F, Salyers W. Gastrointestinal Amyloidosis: Review of the Literature. *Cureus*. 2017 May 8;9(5):e1228. doi: 10.7759/cureus.1228.
16. Said SM, Grogg KL, Smyrk TC. Gastric amyloidosis: clinicopathological correlations in 79 cases from a single institution. *Human Pathology*. 2015 Apr;46(4):491–8. doi: 10.1016/j.humpath.2014.12.009
-

Поступила в редакцию 21.01.2019

Принята в печать 7.03.2019

Received 21.01.2019

Accepted 7.03.2019

Для цитирования: Гюева З.В., Михалева Л.М. Клинико-морфологические особенности амилоидоза желудка и двенадцатиперстной кишки. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2019; 8(1): 39–43. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-1-39-43.

For citation: Gioeva ZV., Mikhaleva LM. Specific clinical and morphological characteristics of amyloidosis of the stomach and duodenum. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2019; 8(1): 39–43. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-1-39-43.
