

Hingamiselundite amüloidoos

Alan Altraja, Kaidi Nigol – TÜ kopsukliinik

hingamiselundite amüloidoos, trahheobronhiaalne amüloidoos

Hingamiselundite haaratus amüloidoosist, eriti aga isoleeritud hingamisteede amüloidoos on suhteliselt harva esinev haigus. Rutiinses kliinilises praktikas võib haiguse äratundmine ja diagnostika osutuda probleemiks ning vajab seetõttu laialdasemat tutvustamist. Hingamiselundite amüloidoosi kliinilised vormid on kõri amüloidoos, trahheobronhiaalne, parenhümaatoosne, mediastinaalne ja kopsuvärati amüloidoos. Artiklis on käsitletud trahheobronhiaalse amüloidoosi haigusjuhtu.

Amüloidoos on üldine termin tähistamaks fibrillaarse ekstratsellulaarse eosinofiilselt värvuva substantsi, amüloidi ladestumist erinevate kudede retikuliin- või kollageenkiudude ümbrusse või basaalmembraanidele seoses mitmete haiguste ja pärilike seisunditega. Amüloidoos võib olla paikne või generaliseerunud ning selle kliiniline tähendus võib ulatuda juhuleiust fataalse lõppeni viivate muutuste tekkeni. Organismi ladestunud amüloid koosneb kõikidel juhtudel elektronmikroskoopiliselt ja füüsikalise-keemiliste omaduste poolest (sh värvumine Kongo punasega) sarnastest fibrillidest, mille peptiidjärjestused on aluseks amüloidi klassifikatsioonile (vt tabel 1). Kõikide ladestunud amüloidi tüüpide koostisse kuuluvad alati lisaks fibrillidele glükoosaminoglükaanid (GAG), samuti seondub fibrillidega seerumi amüloidi komponent P (SAP). Viimane on normaalne plasmavalk, mille radioisotoobiga märgistatud analoogi kasutatakse edukalt amüloidoosi nuklearmeditsiinilises diagnostikas ja dünaamilises jälgimises (1, 2). Amüloidi fibrillid moodustuvad mittefibrillaarsetest eellasvalkudest. Nii *in vivo* kui ka *in vitro* tingimustes on näidatud, et mittefibrillaarsed eellasvalgud omandavad alternatiivse, nn β -voldiklehe struktuuride rohke konformatsiooni. Edasi võivadki selliselt muutunud konformatsiooniga valgud hakata moodustama amüloidifibrille kindla seaduspärasusega autoagregatsiooni teel (3). Amüloidi fibrillide valgud võivad seega inimese organismis esineda kahel erineval kujul: normaalsel lahustunud ja haiguslikul fibrillaarse konformatsiooni kujul. Lihtsast rekonfiguratsioonist sagedamini eelneb amüloidifibrillide moodustumisele eellasvalkude osaline proteolüütiline modifitseerumine, kuigi teadmata on, millal ja milliste tegurite toimeel viimane aset

leiab (4). Amüloidi ladestumise ja amüloidoosi progresseerumise peamiseks eelduseks on tsirkuleerivate eellasvalkude pidev esinemine piisavas kontsentratsioonis. Patoloogiliselt ja kliiniliste tagajärgede poolest stabiilselt progresseeruvana tuntud amüloidi ladestumine on pigem seotud taustahaiguse olemusega kui amüloidi enda omadustega, sest viimane on paljudel juhtudel suhteliselt ebastabiilne ning selle hulk peegeldab degradatsiooni ja depositsiooni tasakaaluseisundi dünaamikat (5). Ladestunud amüloidi koguste taandarengut on näidatud arvukates töödes nii kliiniliselt kui radiomärgistatud SAP meetodil (5).

Tabel 1 (artikli lõpus)

Hingamiselundite amüloidoosi sündroomid

Hingamiselundite amüloidoosi juhtude analüüs koos fibrillide sekveneerimisega on kinnitanud nende kuulumist ülekaalukalt AL tüübi hulka (vt tabel 2). Süsteemse AA-amüloidoosi korral ei ole kopsumanifestatsioon iseloomulik, samuti ei ole seniilse TTR-amüloidoos I korral kopsumuutuste kliiniline tähendus oluline (5).

Tabel 2 (artikli lõpus)

Kõri amüloidoosi korral ladestub amüloid peamiselt supraglotilisse piirkonda, põhjustades hääle kähedust, striidorit, “täistunnet” kurgus ja pingutusdüsnoed (6). Kahjustus on suhteliselt healoomuline, kuigi võib progresseeruda ja retsidiveeruda; on kirjeldatud ka fataalset verejooksu (7). Kõri amüloidoosiga seondub mõnikord obstruktiivse uneapnoe sündroom (lisandub amüloidoosne makroglossia).

Trahheobronhiaalne amüloidoos on haruldane haiguslik seisund (1983. aastal ilmunud kirjanduse ülevaates on kirjeldatud 67 juhtu) (8), mille korral esineb limaskestaaluseid infiltratiivseid naaste või sõlmelisi tuumorilaadseid moodustisi. Viimast varianti seostatakse nn osteoblastilise trahheobronhopaatiaga – bronhoskopeerimisel on hingamisteedes mõnikord nähtavad kõhrelised või kaltsifitseerunud limaskestaalused sõlmekesed (9).

Trahheobronhiaalse amüloidoosiga patsiendid on tavaliselt 50. eluaastates, keskmiselt 10 aastat nooremad kui parenhümaatoosse pulmonaalse amüloidoosiga patsiendid. Väike trahheaalne ja endobronhiaalne amüloidi kogum põhjustab harva sümptomeid ning harilikult avastatakse see juhuleiuna bronhoskoopial. Kliiniliselt esineb progresseeruv düspnoe, kõha, mõnikord ka verikõha, mis on bronhoskopeerimise näidustuseks ja soodustab haiguse avastamist. Hingamisteede lokaalne obstruktsioon põhjustab sageli vilistavat hingamist, võivad esineda atelektaas,

retsidgeeruvad bronhiidid ja kopsupõletikud, mis halvendavad haiguse prognoosi (10). Forsseeritud voolu-mahu spirograafial võib leiuks olla hingamisteede obstruktsioon. Kuigi histoloogiline uurimine võib näidata hingamisteede haaratust sageli ka süsteemse AL-amüloidoosi korral, on sümptomaatiline trahheobronhiaalne amüloidoos siiski sagedamini paikne. Endobronhiaalse tumoroidse AL-amüloidoosi bronhoskoopiline leid põhjustab tavaliselt oma makroskoopilise välimuse tõttu esialgu pahaloomulise kasvaja kahtluse.

Parenhümatosne amüloidoos on kõige sagedamini diagnoositav hingamiseldite amüloidoosi vorm. See jaguneb radioloogiliselt solitaar- või mitmesõlmeliseks ja difuusseks alveoseptaalseks parenhümatosseks amüloidoosiks. Sõlmelised vormid kujutavad endast tüüpiliselt paikset AL-amüloidoosi, difuusse alveoseptaalne vorm on difuusse amüloidoosi väljenduseks. Amüloidsõlmed on kopsudes tavaliselt asümptomaatiliseks juhuleiuks. Sõlmede suurus varieerub piirides 4–150 mm, need võivad olla mõlemapoolsed, paiknedes tavapärast perifeerselt ja subpleuraalselt ning enam kopsude alasagarates. Üksnes suuremad sõlmed ja multinodulaarne amüloidoos põhjustavad sümptomeid, peamiselt tänu mahuefektile ja väiksemate bronhide kompressioonile põhjustavad bronhektase. On kirjeldatud ka surmaga lõppevat verejooksu. Difusse alveoseptaalse parenhümatosse amüloidoosiga kaasneb tavaliselt düspnoe ja võib areneda hingamispuudulikkus. Radioloogiliselt võib leid olla mitmesugune, meenutades kopsuturset või fibroosi. Difusse parenhümatosse amüloidoosi (ka ulatusliku nodulaarse amüloidoosi) korral võib esineda spirograafiliselt restriktiivseid muutusi ning langeb kopsude difusioonivõime (**DLCO**). Paljudel juhtudel võib haiguspilti raskendada sageli kaasnev kardiaalset amüloidoos. Parenhümatosse vormi komplikatsioonina võib harva tekkida arteriovenoosne uuris. Parenhümatosse amüloidoosi korral ei ole kopsukahjustus peamiseks elu pikkust limiteerivaks kriteeriumiks. Keskmiseks elulemuseks selle haiguse korral on ca 16 kuud, mis on omane generaliseerunud AL- amüloidoosile üldse (11).

Mediastinaalne ja kopsuväratite amüloidoos. Mediastinaalne ja kopsuväratite amüloidlümfaadenopaatia on harva seotud lokaalse kopsu-amüloidoosiga (8) ning sunnib mõtlema süsteemsele haigusele. Lokaalne AL-amüloidlümfaadenopaatia võib olla näiteks solitaarse või multifokaalse B-rakulise lümfoomi väljenduseks. Amüloidlümfaadenopaatia võib olla uni- või bilateraalne, on võimalik

kaltsifikaatide esinemine (12). Tavaliselt kulgeb asümptomaatiliselt, ent võimalik on nii trahhea kui ülemise õõnesveeni kompressioon.

Mõnel perekondliku amüloidse polüneuropaatiaga patsientidest võib kujuneda hingamisteede hüperreaktiivsus. Võimalik on amüloidi ladestumine diafragmale ja teistele hingamislihastele. Korduvat verikõha ja hüpertensiooni esineb pulmonaalse vaskulaarse amüloidoosi korral (keskmiste kopsuarterite kahjustus).

Hingamisteede amüloidoosi diagnostika

Amüloidoosi diagnoosimise kuldstandardiks on histoloogiline kinnitus koos amüloidi värvumisega Kongo punasega, mis ristilangeva polariseeritud valguse käes annab rohelist värvi kaksikmurdumise (13). Positiivsele histoloogilisele leiule peaks üldjuhul järgnema materjali immunohistokeemiline analüüs fibrillide tüübi määramiseks. AL-ladestuste immunohistokeemiline värving saadaolevate monoklonaalsete antikehadega võib tihti osutada negatiivseks tänu AL heterogeensele päritolule, kuid AA- ja ATTR-amüloidi immunohistokeemiline kõrvalejätmine muudab hingamiselundite amüloidoosi korral AL-tüübi väga tõenäoliseks (5).

Trahheobronhiaalse amüloidoosi diagnostika toimub bronhoskoopiaal võetud bioptaadi uurimise alusel. Parenhümatosse amüloidoosi koldest saadakse materjali tavaliselt transbronhiaalse peennõelbiopsia abil. Histoloogilise materjali võtmisel mis tahes meetodiga peab arvestama amüloidoosile iseloomuliku suure veritsusohuga (11).

Amüloidoosi kliiniline diagnoos eeldab rindkere röntgenogrammi, KT-uuringu, fiiberoptilise bronhoskoopia ja relevantsete hingamiselundite funktsionaalsete testide (forsseeritud spirograafia koos bronhodilataatortestiga ja kopsude difusioonivõime määramine) tegemist (vt jn 1). Süsteemse haiguse tunnuste otsimisel tuleb lähtuda kliinilistest meetoditest nagu uriini- ja täisvereanalüüsid ning biokeemilised testid. Mõningatel juhtudel on amüloidoosi raske eristada reumatoidartriidi, Sjögreni sündroomi, anküloseeriva spondüliidi, põletikuliste seedeelundite (Crohni tõbi) puhustest kopsu manifestatsioonidest.

Joonis 1 (artikli lõpus)

¹²³I-ga märgistatud SAP võimaldab stsintigraafia abil leida spetsiifilisi amüloidi ladestusi organismis proportsionaalselt selle hulgaga. See uuring aitab amüloidoosi diagnoosimisele lisaks hinnata amüloidi hulka ja haiguse kulgu dünaamikas (1, 2). Elektro- ja ehhokardiograafiliselt võib saada diagnoosi olemasolul küllalt täpset informatsiooni südame haaratusest, mida esineb arvestataval osal süsteemset AL-

amüloidoosi põdejatest ja mis vastavatel patsientidel on oluliseks prognostiliseks teguriks (14).

Hingamiselundite amüloidoosi ravi

Kontrollitud uuringute vähesus tingib olukorra, kus raviotsused peab langetama individuaalselt empiirilisel alusel. Hingamisteede amüloidoosi manifestatsioonide ja kliinilise tähenduse varieeruvus tingib optimaalsete ravitulemuste tagamiseks äärmiselt individuaalse lähenemise igale patsiendile. Reeglik on, et süsteemset kemoterapiat rakendatakse AL-amüloidoosi süsteemsete ja kohalikku vahelesegamist lokaalsete vormide puhul. Sümptomaatiline kõri amüloidoos vajab endoskoopilis-kirurgilist vahelesegamist, paikset ja süsteemset manustatavad kortikosteroidid ei mõju kõri amüloidoosile (15). Trahheobronhiaalse amüloidoosi ravi, sõltudes suuresti sellest, kui võrd väljendunud on sümptomid, hõlmab korduva bronhoskoopilise reseksiooni- protseduure, amüloidse koe kirurgilist eemaldamist, ablatsioone CO₂-laseriga ja Nd:YAG-laserteraapiat (16) (vt jn 1). Rakendatud on ka stenootilise hingamisteede osa stentimist pärast amüloidimasside bronhoskoopilist reseksiooni (17). Korduvad bronhoskoopial põhinevad protseduurid ei ole seejuures turvalisemad ja eelistatavamad kui kirurgiline operatsioon (8). Trahhea ja bronhide ahenemise korral on rakendatav ka stentimine. Kui diagnoos on kindel, ei vaja sõlmeline parenhümatosne amüloidoos vahelesekkumist (8). Sageli võivad invasiiv-diagnostilisel eesmärgil teostatava sõlmede eemaldamise järel amüloidoosikolded taastekkida, seejuures on teadmata, kas põhjuseks on ebatäielik reseksioon või areneb haigus ise edasi uute sõlmede moodustumisega. Difuusne alveoseptaalne amüloidoos süsteemse AL-amüloidoosi väljendusena on seotud halvema prognoosiga. Kortikosteroidid ega kiiritusravi ei ole selle puhul tõhusad (18) ning näidustatud on taustaks oleva plasmarakulise düskraasia pärssimiseks kemoterapia. Suukaudse prednisolooni ja melfalaani väikeste annustega saadakse kliiniline efekt 20–30% juhtudest, suuremate annuste infusioonina manustamine ning tüvirakkude transplantatsioon on seevastu rohkem lubavad (19, 20). Uuringud on käimas “antiamüloidsete” ravimitega, mis pärsivad amüloidi ladestumist, stabiliseerides amüloidi eellasproteiini, inhibeerides fibrillide moodustumist ja arengut ning soodustades fibrillide degradatsiooni. Ravimikandidaatide rühmade esindajatest on tuntud glükoosaminoglükaanide mimeetikumid ja SAP sidumise inhibiitorid (5).

Hingamiselundite amüloidoosiga patsientide jälgimise ja ravi juures on oluline koht regulaarsel kontrollil ligikaudu iga 6 kuu tagant, kui lisaks kliinilistele ning

organfunktsioone peegeldavatele biokeemilistele analüüsidele tehakse rindkere röntgenuurinud (koos KTga), hingamiselundite funktsionaalsed testid, füüsilise koormuse taluvuse registreerimine lihtsama standardse koormustesti abil, elektro- ja ehhokardiograafia ning bronhoskoopiline uuring (5). Amüloidoosiga patsientidele, nende omastele ja raviarstidele on loodud rahvusvaheline tugirühm aadressil <http://www.acor.org/amyloid.html>.

Haigusjuht

2000. aasta detsember. 69aastane meespatsient pöördus arsti poole 2,5 aastat tagasi. Kaebusteks olid hingeldus ja kerge õhupuudus keskmisel füüsilisel koormusel. Ta oli hakanud seda tunnma kahe viimase aasta jooksul ja see on tasapisi süvenenud. Lisandusid köha koos verikõhaga üksikute kiududena rögas ja palavik viimase paari kuu vältel. Patsient oli suitsetanud 48 pakkaastat (s.t üks pakk sigarette päevas 48 a jooksul), varasemalt on diagnoositud kroonilist bronhiiti.

Auskultatsioonil olid inspiiriumis kuuldavad peened räginaid vasaku kopsu alaosas. Rindkere röntgenogrammil olulisi patoloogilisi kõrvalekaldeid ei leitud. Ajendatuna patsiendi kaebustest ja anamnestilistest faktidest tehti KT-uuring kopsudest, millel oli näha vahetult bifurkatsiooni kohal trahhea tagaseinas valendikku ulatuv väike lisamass läbimõõduga alla 1 cm (vt jn 2).

Joonis 2 (artikli lõpus)

Mass asetus laial alusel vastu limaskestast, ulatus vasakule peabronhi ja sagarate bronhidele ning ilmselt infiltreeris neid. Lingulas oli näha lubistunud lümfisõlmi. Bronhoskoopial leiti trahhea alumises viiendikus infiltreeritud ja kasvajakude meenutavate vohanditega kaetud limaskest, sama leid haaras ka bifurkatsiooni. Vasakus peabronhis 1,5 cm kaugusel alguskohast paiknes endobronhiaalne verduv tuumorisarnane mass, mis haaras kohati kuni 2/3 valendiku läbimõõdust. Haaratud olid ka kõik vasaku kopsu sagarate bronhid (vt jn 3). Paremalt oli näha alasagara suudme ja 6. segmendi bronhi limaskestast infiltratsioon. Tangbiopsia materjali võtmise käigus tekkis vasakust peabronhist rohke veritsus, ventilatsiooni tagamiseks patsient intubeeriti. Histoloogiliselt leiti preparaadis metaplastilist pinnaepiteeli ja aluskoes väheseid põletikulisi muutusi, kasvajakke ei leitud.

Joonis 3 (artikli lõpus)

Forsseeritud voolu-mahu spirograafial oli leiuks kerge obstruktsioon, seejuures oli bronhodilataatoritest negatiivne, restriktiivsetele muutustele viiteid ei olnud.

Juhindudes visuaalselt veenvalt endobronhiaalsele pahaloomulisele uudismoodustisele sobivast bronhoskoopilisest leiust, korrati bronhoskoopiaid kasvaja histoloogiliseks tõestamiseks järgmise 2 aasta jooksul mitu korda, kuigi üldseisundi stabiilsus andis tunnistust healoomulisest protsessist. Kaasuvana esinenud hüpertoonia-tõve ja südame isheemiatõve tõttu kasutas patsient prolungeeritud toimega nifedipiini-preparaati 20 mg üks kord päevas ja isosorbiiddinitraati 20 mg üks kord päevas. Panendoskoopiliselt 2001. aasta mais diagnoositud maohaavandi ning kaksteistsõrmiksooles nähtud erosioonide ja haavandi armi tõttu ordineeriti ranitidiini 150 mg kaks korda päevas. Hingamisteede obstruktsioonile suunatud ravi patsient ei saanud.

2002. aasta jaanuar. Kahe aasta pärast olid patsiendi kaebusteks vähene produktiivne köha, viimastel kuudel vereerituseta. Hingeldus ja õhupuudus füüsilisel koormusel ei olnud kahe aasta taguse ajaga võrreldes süvenenud. Auskultatsioonil oli bilateralselt vesikulaarne hingamiskahin. Bronhoskoopial püsis visuaalne leid praktiliselt muutumatuna, välja arvatud biopsiamaterjali võtmisel tekitatud muutused (kokku tehti patsiendile enne lõplikku diagnoosi 7 bronhoskoopiat). Histoloogilisel uuringul jäi amüloidoosi kahtlus; reaktsioon Kongo punasele osutus positiivseks, mis kinnitas amüloidoosi diagnoosi. Forsseeritud voolu-mahu spirograafial osutus patsiendi ventilatsioonifunktsioon normaalseks.

Tuginedes kliinilisele, radioloogilisele, endoskoopilisele ja histoloogilisele leiule, jäi lõplikuks diagnoosiks trahheobronhiaalne amüloidoos (primaarne, tuumorisarnane vorm). Kuna patsient oli sümptomivaba ja 2 aasta jooksul haigus ei progresseerunud, jäi ta jälgimisele.

Kontrollvisiit 2002. aasta septembris. 8 kuu möödumisel oli patsient kaebusteta, heas üldseisundis, veriköha ei olnud kordunud. Patsient lõpetas suitsetamise 4 kuud pärast lõpliku diagnoosi panekut. KT-kontrolluuringul kopsudest alveolaartasandil haiguslikke muutusi ei leidunud, kuid bilateralselt olid näha tihedad tsentraalsete (kuni segmentaarseteni) bronhide seinad. Leid sobis bronhide amüloidoosile. Kontroll-bronhoskoopial leiti võrreldes 2000. aasta leiuga vähenenud tumeroosne mass visuaalse hinnangu alusel. Histoloogiline uuring kinnitas amüloidi difuuset ladestumist bronhilimaskesta aluskoos.

Haigusjuhu arutelu

Patsiendi kliinilisele, radioloogilisele, endoskoopilisele ja morfoloogilisele leiule tuginev trahheobronhiaalse (AL-)amüloidoosi diagnoos oli ilmselt tõene, kuigi

bronhibiopsia preparaatide värvingule Kongo punasega ei järgnenud immunohistokeemilisi analüüse amüloidi tüübi määramiseks. Vastavate võimaluste puudumise tõttu ei uuritud Tartu Ülikooli Kliinikumis stsintigraafiliselt radiomärgistatud SAPI kasutades amüloidi ladestusi muudes kehapiirkondades. Diagnoos oli seega tõene sedavõrd, kuivõrd sümptomaatiline trahheobronhiaalne amüloidoos on sagedamini lokaalne ja esindab eeskätt AL-amüloidoosi. Retrospektiivselt mõeldes sobis trahheobronhiaalse amüloidoosi diagnoos ka kliiniliselt sellele patsiendile peaaegu ideaalselt: tegemist oli 50. eluaastates isikuga, kelle kaebusteks olid progresseeruv düspnoe, köha ja veriköha, esines forsseeritud spirograafial mõõdetud hingamisteede püsiobstruktsioon ning bronhoskoopial ilmsid tsentraalsetes bronhides limaskestaalused infiltratiivsed naastud ja hingamisteede valendikku ulatuvad ning seejuures ohtralt veritsevad tuumorisarnased moodustised. Endobronhiaalne tumoroidne amüloidoos on äärmiselt harva esinev haigus ja selle bronhoskoopiline leid tingib tänu oma makroskoopilisele sarnasusele tavaliselt esialgse bronhikartsinoomi kahtluse. Sellest haigusjuhust järeldub, et liialdatud kontsentreerumine kliinilises töös üksnes pahaloomulise protsessi kinnitamise/välistamise küsimusele ei toeta piisavalt teiste kopsu- ja hingamisteede haiguste õigeaegset morfoloogilist diagnostikat. Patsient on olnud kopsuarstide vaateväljas enam kui kahe ja poole aasta pikkuse perioodi vältel. Selle aja jooksul ei ole tema vaevused süvenenud, bronhoskoopiliselt püsib visuaalne makroskoopiline leid endisena ja ventilatsioonifunktsioon on isegi paranenud, kuid KT-leid näitab tsentraalsete bronhiseinte tihenemise tõttu haiguse progresseerumise tundemärke, mistõttu kliiniliste sümptomite taastekkel tuleb tõsiselt kaaluda ravi alustamist.

Kirjandus

1. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with 123I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med* 1990;323:508–13.
2. Hawkins PN. Studies with radiolabelled serum amyloid P component provide evidence for turnover and regression of amyloid deposits in vivo. *Clin Sci* 1994;87:289–95.
3. Sunde M, Blake CC. From the globular to the fibrous state: protein structure and structural conversion in amyloid formation. *Q Rev Biophys* 1998;31:1–39.
4. Husebekk A, Skogen B, Husby G, et al. Transformation of amyloid precursor SAA to protein AA and incorporation in amyloid fibrils in vivo. *Scand J Immunol* 1985;21:283–7.
5. Gillmore JD, Hawkins PN. Amyloidosis and the respiratory tract. *Thorax* 1999;54:444-51.
6. Lewis JE, Olsen KD, Kurtin PJ, et al. Laryngeal amyloidosis: a clinicopathologic and immunohistochemical review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;106:372–7.
7. Chow LT, Chow W, Shum DM. Fatal massive upper respiratory tract haemorrhage: an unusual complication of localised amyloidosis of the larynx. *J Laryngol Otol* 1993;107:51–3.
8. Thompson PJ, Citron KM. Amyloid and the lower respiratory tract. *Thorax* 1983;38:84–7.
9. Nienhuis DM, Prakash UB, Edell ES. Tracheobronchopathia osteochondroplastica. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:689–94.
10. Hui AN, Koss MN, Hochholzer L, et al. Amyloidosis presenting in the lower respiratory tract; clinicopathologic, radiologic, immunohistochemical, and histochemical studies on 48 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:212–8.
11. Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis: the Mayo Clinic experience from 1980–1993. *Ann Intern Med* 1996;124:407–13.
12. Urban BA, Fishman EK, Goldman SM, et al. CT evaluation of amyloidosis: spectrum of disease. *Radiographics* 1993;13:1295–308.
13. Puchtler H, Sweat F, Levine M. On the binding of Congo red by amyloid. *J Histochem Cytochem* 1962;10:355–64.

14. Kyle R, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Haem* 1995;32:45–59.
15. Mitrani M, Biller HF. Laryngeal amyloidosis. *Laryngoscope* 1985;95:1346–7.
16. Nugent AM, Elliott H, McGuigan JA, et al. Pulmonary amyloidosis: treatment with laser therapy and systemic steroids. *Respir Med* 1996;90:433–5.
17. Yang S, Chia SY, Chuah KL, Eng P. Tracheobronchial amyloidosis treated with rigid bronchoscopy and stenting. *Surg Endosc* 2003;17:658–9.
18. Rubinow A, Celli BR, Cohen AS, et al. Localised amyloidosis of the lower respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:603–11.
19. Kyle R, Gertz M, Greipp P, et al. A trial of three regimes for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisolone, and melphalan, prednisolone and colchicine. *N Engl J Med* 1997;336:1202–7.
20. Comenzo RL, Vosburgh E, Falk RH, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood* 1998;91:3662–70.

Summary

Amyloidosis of the respiratory tract

Involvement of the respiratory tract by amyloidosis, particularly amyloidosis that solely affects the respiratory organs, is a rare disease. This may result in difficulties with its recognition and diagnosis in daily routine, and therefore, amyloidosis of the respiratory tract might deserve renewed introduction. Analyses have suggested that in most situations, respiratory amyloidosis belongs to the AL type, whereas involvement of the respiratory organs is not prominent in either reactive AA amyloidosis or senile TTR amyloidosis. The main forms of respiratory amyloidosis include laryngeal amyloidosis, tracheobronchial amyloidosis, parenchymal amyloidosis, and mediastinal and hilar amyloidosis. The diagnosis of amyloidosis requires histological confirmation with Congo red method, however, an appropriate clinical approach to respiratory amyloidosis assumes chest X-ray, CT-scan, fiberoptic bronchoscopy, testing of lung function, as well as relevant tests and investigations to rule out dysfunction of the extrapulmonary organs. Due to the resemblance of the bronchoscopic picture of tracheobronchial amyloidosis to that of bronchogenic carcinoma, the former is often preliminarily misdiagnosed as cancer; a respective case is presented in this article.

Management of amyloidosis of the respiratory tract should be strictly individualized. Symptomatic localized amyloidosis is usually amenable to intermittent bronchoscopic resection, surgical resection, carbon dioxide laser ablation, or Nd:YAG laser therapy, whereas systemic forms require systemic chemotherapy, usually with melphalan and prednisolone. Preliminary results with so-called “anti-amyloid” agents are also promising to control amyloid deposits. Patients with diagnosed respiratory amyloidosis should be followed up on a regular basis (approximately twice annually) with repeated chest X-ray, CT-scan, testing of lung function and exercise tolerance, and fibre optic bronchoscopy, in addition to routine blood tests, as well as urinalysis, serum biochemistry, electrocardiography and echocardiography to monitor organs’ dysfunction due to possible amyloid load.

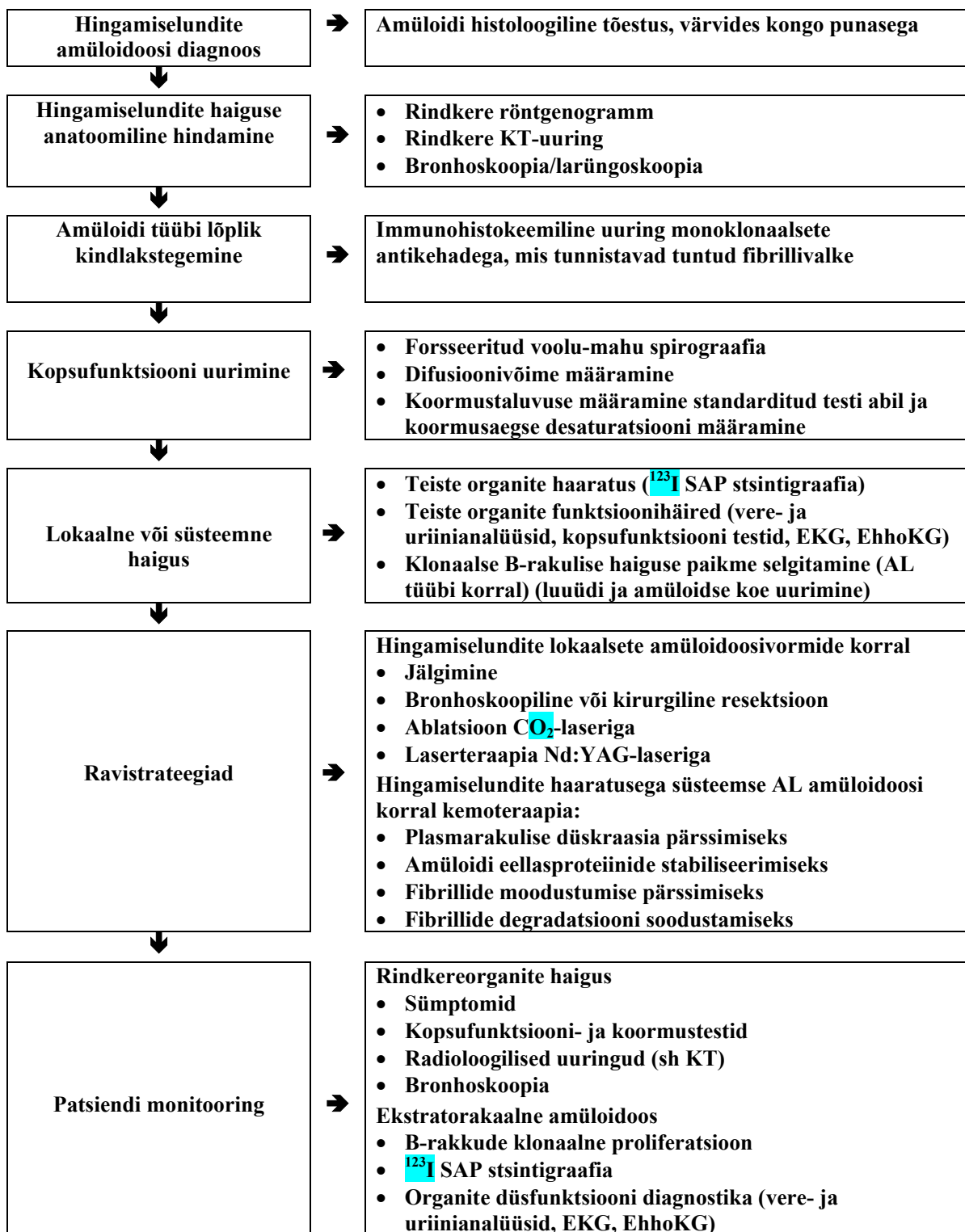
alan@kliinikum.ee

Tabel 1. Sagedamini esinevad amüloidi ja amüloidooside tüübid

Tüüp	Fibrilli eellasproteiin	Kliiniline sündroom
AL	Monoklonaalsete immunoglobuliinide kerged (L) ahelad Sünteesitud lokaalselt Sünteesitud süsteemselt	Hingamisteed, urogenitaaltrakt, nahk, silmad jne Süsteemne amüloidoos seoses monoklonaalsete gammopaatiatega (healoomulised gammopaatiad, Waldenströmi tõbi, müeloom jt)
AA	Seerumi amüloidi A proteiin	Reaktiivne süsteemne amüloidoos: kroonilised infektsioossed (tuberkuloos, bronhektaasiatõbi, osteomüeliit) ja mitteinfektsioossed haigused (reumatoidartriit, teised kollagenoosid, Crohni tõbi jt)
ATTR	Normaalne plasma transtüretiin (TTR) Transtüretiini teatud geneetiline variant	Seniilne süsteemne amüloidoos kardiaalse haaratusega esiplaanil Autosoom-dominantne pärilik amüloidoos, perekondlik amüloid-polüneuropaatia, sageli väljendunud kardiorenaalse amüloidoosiga
A β_2 M	β_2 -mikroglobuliin	Süsteemne amüloidoos periartikulaarse haaratuse ja neerukahjustusega esiplaanil
A β	(β -)amüloidi eellasproteiin	Tserebrovaskulaarne ja aju amüloidoos, tihti seotud Alzheimeri tõvega
AIAPP	Langerhansi saarekeste amüloidi polüpeptiid	Langerhansi saarekeste amüloidoos II tüüpi diabeedi korral

Tabel 2. Hingamiseldundite amüloidoosi sündroomid (Gillmore & Hawkins, 1999)

Tüüp	Amüloidi paiknemine (radioloogiliste uuringute ja/või bronhoskoopia/biopsia alusel)	Kliiniline sündroom
AL	Kõri	Nodulaarne või difuus-infiltratiivne. Tavaliselt lokaalne, mõnikord laieneb trahheobronhiaalpuusse. Seotud koldelise klonaalse immuunrakkude düskraasiaga.
	Trahheobronhiaalne	Nodulaarne või difuus-infiltratiivne. Sageli piirdunud hingamisteedega seoses koldelise klonaalse immuunrakkude düskraasiaga.
	Parenhümatosne Sõlmeline	Solitaarsed või mitmed sõlmed, piirdunud hingamisteedega seoses koldelise klonaalse immuunrakkude düskraasiaga.
	Difuusne alveoseptaalne	Tavaliselt süsteemse AL-amüloidoosi manifestatsioon, seotud monoklonaalsete gammopaatiatega, müeloomiga jne.
	Intratorakaalne lümfadenopaatia	Tavaliselt süsteemse AL-amüloidoosi manifestatsioon.
ATTR, AA jt	Parenhümatosne	
	Difuusne alveoseptaalne	Tavaliselt juhuslik histoloogiline leid. Äärmiselt harva radioloogilised muutused või kliiniliselt manifestne haigus.



Joonis 1. Hingamiselundite amüloidoosiga patsiendi skemaatiline käsitus.

Modifitseeritud allikast 5. SAP – seerumi amüloidi komponent P.



Joonis 2. KT-uuring kopsudest trahheobronhiaalse amüloidoosiga patsiendil. Näha vasaku peabronhi distaalses osas valendikku ulatuv väike lisamass, mis asetseb laial alusel vastu limaskestast ja ilmselt infiltreerib seda.



Joonis 3. Bronhoskoopiline leid trahheobronhiaalse amüloidoosiga patsiendil (sama patsient, kes joonisel 2). Näha on endobronhiaalne, tuumorisarnane, kergesti verduv mass vasaku peabronhi distaalses osas (→). Amüloidoosist on haaratud ka vasaku kopsu ülasagara (suue näha ülal) ja alasagara (suue näha all) bronhid.

Tabel 4. Ravimid, mis mõjutavad põie funktsiooni

DETRUSORIT LÕÕGASTAVAD	VÄLJUTUSTAKISTUST SUURENDAVAD	DETRUSORI KONTRAKTSIOONI PARANDAVAD	VÄLJUTUSTAKISTUST VÄHENDAVAD	EESNÄÄRME MAHTU VÄHENDAVAD
<p>PARASÜMPATOLÜÜTILISED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probanteliinbromiid • Methanteliin • Hüosküamiin • Glükopürrolaat • Isopropamiidjodiid • Anisotropiin • metüülbromiid 	<p>α-ADRENERGILISED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pseudoefedriin HCL • Fenüülpropanoolamiin HCL • Mididrin • Imipramiin 	<p>PARASÜMPATOMIMEETILISED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atsetüülkoliin • Betanekoolkloriid 	<p>ANTI α-ADRENERGILISED</p> <p>Mitteselektiivsed α-blokaatorid</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenoksübensamiin 	<p>ANTIANDROGEENID JA ANDROGEENRETSEPTORITE BLOKAATORID</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flutamiid • Casodex • Cyproteroonatsetaat • Oksendoloon • Bifurandool
<p>LIHASLÕÕGASTID</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ditsükloamiin HCL • Flavoksaat HCL <p>SEGATOIMEGA Oksübutüniinkloriid (Cystrin, Driptane)</p>	<p>“PARANDATUD LIMAKORK”</p> <ul style="list-style-type: none"> • Östrogeenid (Ovestin, Östradiol)) 	<p>ANTI-α-ADRENERGILISED</p> <p>Mitteselektiivsed α-blokaatorid</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenoksübensamiin 	<p>SELEKTIIVSED α-1 BLOKAATORID</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prazosin • Alfuzosin (Xatral) • Terazosin (Hytrin) • Doxazosin (Cardura) • Tamsulosin (Omnice) 	<p>Luteotroopsed hormoonid</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leuprolide • Zoladex • Decapeptyl
<p>MUSKARIINRETSEPTORITELE TOIMIVAD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trospiumkloriid • Tolterodiin <p>PROSTAGLANDIINI INHIBIITORID</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indomethacin • Ibuprofen 	<p>α ja β ADRENERGILISED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efedriin 	<p>SELEKTIIVSED α-1 BLOKAATORID</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alfuzosin (Xatral) • Terazosin (Hytrin) • Doxazosin (Cardura) • Tamsulosin (Omnice) 	<p>LIHASLÕÕGASTID (Vöötlihased)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Benzodiasepiinid • Dantrolene • Diazepam • Baklofeen 	<p>5-α REDUKTAASI INHIBIITORID</p> <ul style="list-style-type: none"> • Finasteriid (Proscar)
<p>KALTSIUMI-ANTAGONISTID</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nifedipiin • Terodiliin 		<p>KOLIINESTERAASI INHIBIITORID</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distigmiin (Ubretid) • Neostigmiin 		<p>TEISED HORMONAALSED MANIPULATSIOONID</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kastratsioon • Progesteron • Östrogeenid