



Due casi di amiloidosi linfonodale

Francesca Bellistri, Barbara Guglielmana, Federica Quaglia, Rosangela Invernizzi,
Carlo Luigi Balduini, Edoardo Ascari

Clinica Medica III, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Due casi di amiloidosi linfonodale

L'amiloidosi è causata dalla deposizione negli spazi extracellulari di una sostanza proteica insolubile. I depositi di amiloide possono localizzarsi a livello linfonodale, ma raramente linfoadenomegalie rappresentano il sintomo d'esordio della malattia in assenza di coinvolgimento di altri organi. Inoltre è molto raro il coinvolgimento isolato dei linfonodi mediastinici.

Riportiamo due casi di amiloidosi sistemica con coinvolgimento linfonodale: il primo caratterizzato da un interessamento mediastinico isolato, il secondo con coinvolgimento diffuso a livello di tutte le stazioni linfonodali superficiali. In entrambi i casi non è stato evidenziato con certezza l'interessamento di altri organi.

Il decorso relativamente benigno dei due casi riportati dimostra la varietà di espressione a livello clinico della malattia e la necessità di approfondire i meccanismi patogenetici che causano il deposito elettivo di amiloide in determinati organi.

Two cases of lymph nodes amyloidosis

We report two cases of amyloidosis lymph nodes involvement. In the first case amyloidosis affects only mediastinal lymph nodes, which represents an extremely rare manifestation of the disease. The second patient presented with widespread lymphadenopathy. Even after many years, in both cases, no other organs were involved by disease.

The two cases show a rare manifestation of the disease with relative benign course. At present the molecular mechanisms that cause the deposition of amyloid fibrils in specific target tissues are not known.

Introduzione

L'amiloidosi è causata dalla deposizione negli spazi extracellulari di una sostanza proteica insolubile con conformazione secondaria a foglietto ripiegato beta. I depositi di amiloide appaiono come una sostanza amorfa, ialina al microscopio ottico. La colorazione con rosso Congo conferisce una caratteristica birifrangenza verde al microscopio a luce polarizzata.

L'amiloidosi può essere una patologia sistemica o localizzata e viene classificata in base alla natura biochimica delle proteine che formano i depositi di amiloide. Le forme più comuni sono l'amiloidosi da catene leggere (amiloidosi primaria, AL), l'amiloidosi associata a patologie infiammatorie croniche (amiloidosi secondaria, AA), l'amiloidosi ereditaria dovuta a mutanti della transtiretina (ATTR) e l'amiloidosi associata all'emodialisi (Ab2M).

Nelle forme sistemiche i depositi di amiloide possono interessare virtualmente ogni organo anche se gli organi più frequentemente colpiti sono il rene, il cuore, il fegato, la cute, il tratto gastroenterico e il sistema nervoso. La sopravvivenza media calcolata su circa 700 pazienti affetti al Centro Amiloidosi di Pavia è stata di 46 mesi [1].

Gli organi più comunemente interessati dall'amiloidosi localizzata sono la cute, l'apparato urinario e il colon. Forme di amiloidosi localizzata sono anche la malattia di Alzheimer e l'amiloidosi senile cardiaca.

L'interessamento linfonodale può caratterizzare l'amiloidosi sistemica primaria (2% nei pazienti non IgM AL, 25% nei pazienti IgM AL [2]), mentre è raro nell'amiloidosi localizzata. Il coinvolgimento linfonodale in corso di amiloidosi è stato riscontrato nel 37% delle autopsie di soggetti affetti, tuttavia è molto raro che linfadenomegalie siano il sintomo d'esordio della malattia [3].

In particolare risulta raro l'interessamento dei linfonodi mediastinici in assenza di un'amiloidosi sistemica con coinvolgimento degli organi intratoracici e ancora più raro il riscontro di amiloidosi localizzata ai soli linfonodi mediastinici.

Caso Clinico 1

Paziente di 76 anni, sesso maschile, in anamnesi adenomiectomia prostatica, calcolosi della colecisti, ernia iatale da scivolamento. Dall'estate 2000 comparsa di dispnea da sforzo con evidenza ad una radiografia del torace di formazioni iperdense parailari mediastiniche. La TC torace mostra conglomerati di linfonodi di dimensioni aumentate in sede ilare destra, tra i tronchi sovraortici, nella loggia di Baretty, in sede paratracheale, nella finestra aorto-polmonare pre e sottocarenale, il maggiore di circa 5 cm. Viene sottoposto a biopsie linfonodali multiple in mediastinoscopia presso l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano che mostrano un materiale proteinaceo. Nel sospetto di amiloidosi viene effettuato agoaspirato del grasso periombelicale e biopsia rettale presso il Policlinico di Bari che sono tuttavia risultate negative. Segue ricovero presso la Clinica Medica del Policlinico di Pavia nel febbraio 2001 per approfondimento diagnostico, con i seguenti risultati: immunofissazione sierica positiva (tenuissima banda monoclonale IgMK e banda monoclonale più marcata IgGK); immunofissazione urine: due tenuissime bande monoclonali K di incerto significato; agoaspirato grasso periombelicale per ricerca depositi di amiloide: negativa; consultazione biopsia linfonodi mediastinici: materiale proteinaceo compatibile con amiloide, alla colorazione rosso Congo birifrangenza verde alla luce polarizzata; agoaspirato e biopsia osteomidollare: infiltrato plasmacellulare del 20% e 10%, rapporto kappa/lambda con restrizione isotipica alle catene leggere kappa; ecocardiogramma: nella norma, non segni di infiltrazione da amiloidosi; prove spirometriche: nei limiti di norma. In base a questi dati è posta diagnosi di Amiloidosi AL a prevalente interessamento linfonodale. Il paziente è stato quindi sottoposto a 13 cicli di chemioterapia con Melphalan e Desametasone da febbraio 2001 a febbraio 2002 con scarso miglioramento della sintomatologia dispnoica. Alla rivalutazione del 02/2002 riscontro ad ecocardiogramma di ipertrofia del ventricolo di sinistra e quadro compatibile con interessamento d'organo da amiloidosi. Iniziata terapia con thalidomide, subito sospesa per rash cutaneo. Viene quindi ripresa terapia con Melphalan e desametasone (9 cicli) fino a novembre 2002, quando è stata sospesa vista la stazionarietà di malattia (invariato rx del torace, presenza di tenue banda IgGK all'immunofissazione

sierica). Negli anni successivi il paziente ha proseguito regolari controlli che hanno sostanzialmente confermato un quadro di stazionarietà di malattia. Nel 2007 nuovo ricovero presso il nostro Istituto per riferito peggioramento della dispnea. Agli ematochimici aumento del BNP e del pro-BNP (BNP: 203 pg/ml, pro-BNP: 445 pg/ml), tuttavia la radiografia del torace non mostra più slargamento del mediastino e la TC del torace evidenzia riduzione del diametro dei linfonodi mediastinici (massimo diametro 3.5 cm). L'ecocardiogramma conferma infiltrazione miocardica da amiloidosi pur con funzione sistolica globale conservata. L'ultima rivalutazione del novembre 2009 ha evidenziato un ulteriore lieve diminuzione del diametro dei linfonodi mediastinici (massimo diametro 3 cm) (Figura 1 e 2), all'ecocardiogramma funzione sistolica conservata, l'immunofissazione su siero e urine è risultata negativa. Il paziente lamenta ancora modesta dispnea da sforzo che viene in ultima analisi attribuita al sovrappeso e alla presenza di un quadro peribronchitico e di enfisema centrolobulare riscontrato alla Tc del torace. A tutt'oggi il paziente è in buone condizioni generali e lamenta soltanto una modesta dispnea da sforzo.

Caso Clinico 2

Paziente di 68 anni, sesso maschile, in anamnesi pregressa diagnosi di artrite reumatoide, calcolosi della colecisti, ipertensione arteriosa. Nel novembre del 2000 viene ricoverato presso la Clinica Medica del nostro Istituto per linfadenomegalie superficiali diffuse delle dimensioni di 2-4 cm (in sede inguinale, ascellare e laterocervicale). All'elettroforesi delle sieroproteine viene riscontrata una banda monoclonale IgMK e la biopsia linfonodale mostra un tessuto pressochè completamente sostituito da sostanza amiloide. L'agoaspirato del grasso periombelicale risulta positivo per la presenza di depositi di amiloide (rare zone con debole birifrangenza). Gli esami ematochimici e strumentali escludono l'interessamento di altri organi (ecocardiogramma, ecografia addome ed agoaspirato midollare). Per meglio definire il tipo di amiloide viene effettuato uno studio ultrastrutturale in microscopia elettronica che documenta la presenza di depositi di fibrille di amiloide immunoreattive con anticorpi anti catene leggere k. Viene quindi posta diagnosi di amiloidosi AL a prevalente coinvolgimento linfonodale, ma vista l'assenza di coinvolgimento cardiaco, epatico o renale non viene intrapresa alcuna terapia. Tuttavia nel maggio del 2001 per l'aumento volumetrico dei linfonodi superficiali viene intrapresa una terapia chemioterapica con Melphalan e Prednisone (fino a giugno 2002 per un totale di 9 cicli), ottenendo una riduzione della componente monoclonale. Nel novembre del 2002, dopo cinque mesi di sospensione della terapia, si decide di proseguire con altri cicli chemioterapici fino a settembre 2003, secondo lo schema precedente, per il riscontro di un elevato valore di pro-BNP (1074 pg/ml) che viene interpretato come un segno di iniziale interessamento cardiaco, non ancora visibile all'ecocardiografia. Nel febbraio del 2005 il paziente viene sottoposto ad intervento di angioplastica percutanea coronarica per infarto miocardico acuto. Pochi mesi dopo viene ricoverato presso l'Ospedale Versilia per un quadro di pancitopenia dove viene posta diagnosi di anemia refrattaria con eccesso di blasti in trasformazione. In tale occasione viene eseguita un Tc *total-body* che mostra linfadenomegalie diffuse in sede laterocervicale, sopraclaveare, ascellare, pettorale, mediastinica, retroperitoneale, inguinale e all'ilo splenico con componenti calcifiche. Nell'agosto dello stesso anno il paziente presenta un'importante episodio di melena con grave anemizzazione. L'esame endoscopico documenta un corpo gastrico con mucosa particolarmente fragile, con aree puntiformi riferibili ad ecchimosi sottomucose. Il paziente decede dopo breve tempo per un quadro di sepsi.

Discussione

L'amiloidosi interessa raramente i linfonodi mediastinici e di solito in associazione al coinvolgimento di altri organi intratoracici. Estremamente raro è il riscontro di amiloidosi localizzata ai soli linfonodi mediastinici: in letteratura sono stati riportati solo undici casi di isolato coinvolgimento linfonodale mediastinico [4-14].

Il caso clinico 1 possiede almeno tre caratteristiche che lo rendono peculiare all'interno della patologia da amiloidosi: la localizzazione prevalente e forse unica ai linfonodi mediastinici; la natura indolente della malattia; la tendenza alla spontanea riduzione di volume dei linfonodi interessati. L'andamento relativamente benigno della malattia e l'assenza di amiloide a livello del grasso periombelicale e della mucosa rettale fanno propendere per una diagnosi di amiloidosi localizzata, ma gli accertamenti diagnostici effettuati non hanno permesso di escludere l'interessamento sistemico. Alla diagnosi era infatti presente una debole componente monoclonale all'immunizzazione sierica (non sempre rilevabile durante i successivi controlli e in particolare all'ultima rivalutazione nel 2009) e gli esami ecocardiografici eseguiti nel 2002 e nel 2007 mostravano reperti compatibili con modesta infiltrazione da amiloidosi. Tuttavia la funzionalità cardiaca si è mantenuta nella norma e a distanza di nove anni dalla diagnosi si è ridotto il volume dei linfonodi mediastinici e il paziente non ha presentato nuovi sintomi, nè segni di interessamento d'organo. Si deve peraltro tener presente la possibilità che una gammopatia monoclonale sia casualmente associata ad un'amiloidosi non-AL; per tale ragione attualmente vengono utilizzate indagini immunoistochimiche ultrastrutturali per caratterizzare i depositi di amiloide, grazie alla co-localizzazione di anticorpi contro le diverse proteine amiloidogeniche con le fibrille [1, 15]. Inoltre risulta difficile definire un possibile ruolo della terapia effettuata nell'evoluzione benigna della malattia, anche se in base ai dati raccolti si può verosimilmente escludere che abbia avuto effetti sul suo naturale decorso.

Nello studio della patogenesi della forma di malattia localizzata si ipotizza che il deposito di amiloide avvenga per un processo di sintesi locale piuttosto che per una deposizione di catene leggere prodotte altrove [20]. Per tale motivo la presenza di una componente monoclonale a livello ematico orienta verso una diagnosi di amiloidosi sistemica [8].

Il caso clinico 2 è con più certezza riconducibile ad un quadro di amiloidosi sistemica per il riscontro di depositi di amiloide a livello del grasso periombelicale. Tuttavia anche in questo caso l'interessamento di altri organi non è stato dimostrato con certezza e vista la coesistenza di importanti comorbidità non è possibile definire in che misura la malattia amiloidotica abbia influito sulla prognosi generale del paziente.

In conclusione la difficoltà nel dare una definizione diagnostica a questi casi riflette la varietà di espressione a livello clinico e prognostico di questa patologia e la necessità di approfondire aspetti patogenetici non ancora completamente conosciuti. In particolare non sono ancora noti i meccanismi che provocano il deposito elettivo di amiloide in determinati organi [1].

Tabelle e Figure

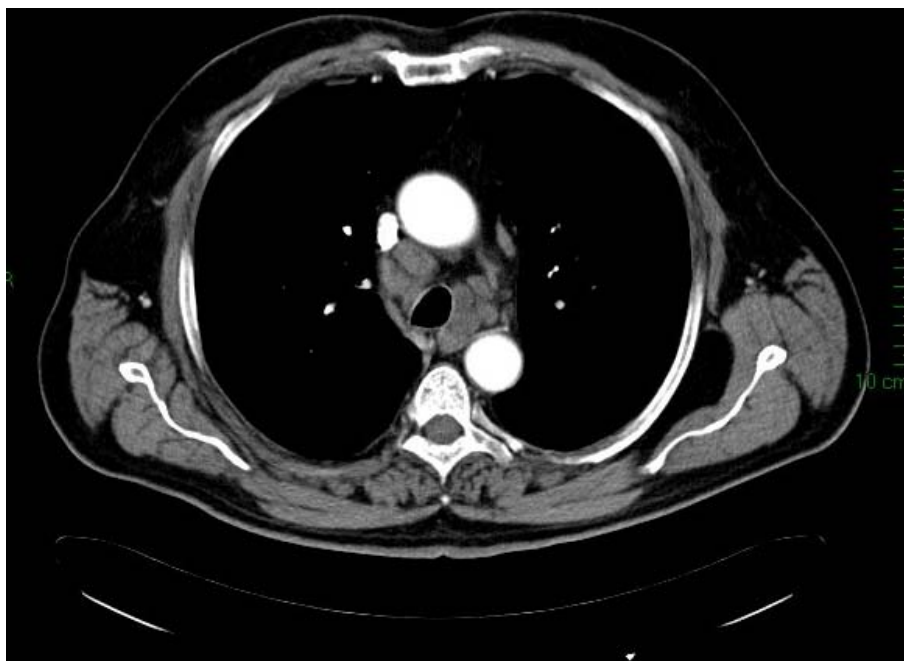


Figura 1. Linfadenomegalie mediastiniche.

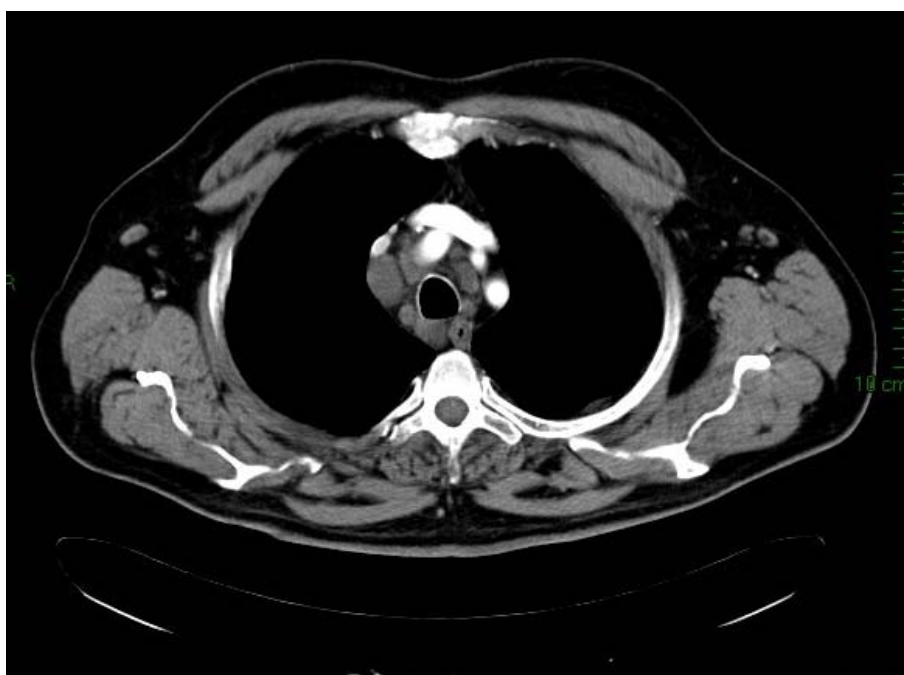


Figura 2. Linfadenomegalie mediastiniche.

Bibliografia

1. Obici L, Perfetti V, Palladini G, et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005;1753(1):11-22.
2. Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. AL amyloidosis associated with IgM monoclonal protein: a distinct clinical entity. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1):80-83.
3. Meeus G, Ponette J, Delabie J, et al. Immunoglobulin related amyloidosis presenting as isolated lymph node and pulmonary involvement. *Leuk Lymphoma* 2000;38(3-4):423-427.
4. Osnoss KL, Harrell DD. Isolated mediastinal mass in primary amyloidosis. *Chest* 1980;78(5):786-788.
5. Langenbecks. Isolated amyloidosis of hilar lymph nodes. *Arch Chir* 1993;378(3):167-170.
6. Leiro V, Fernández-Villar A, Bandrés R, et al. Primary amyloidosis involving mediastinal lymph nodes: diagnosis by transbronchial needle aspiration. *Respiration* 2008;76(2):218-220.
7. Matsuguma H, Suzuki H, Ishikawa Y, et al. Localized mediastinal lymph node amyloidosis showing an unusual unsynchronized pattern of enlargement and calcification on serial CT. *Br J Radiol* 2008;81(969):e228-230.
8. Yong HS, Woo OH, Lee JW, et al. Primary localized amyloidosis manifested as supraclavicular and mediastinal lymphadenopathy. *Br J Radiol* 2007;80(955):e131-133.
9. Takeshita K, Yamada S, Sato N, et al. An unusual case of mediastinal lymphadenopathy caused by amyloidosis. *Intern Med* 2000;39(10):839-842.
10. Desai RA, Mahajan VK, Benjamin S, et al. Pulmonary amyloidoma and hilar adenopathy. Rare manifestations of primary amyloidosis. *Chest* 1979;76(2):170-173.
11. García Gallego F, Calleja Canelas JL. Letter: Hilar enlargement in amyloidosis. *N Engl J Med* 1974;291(10):531.
12. Ko HS, Davidson JW, Pruzanski W. Amyloid lymphadenopathy. *Ann Intern Med* 1976;85(6):763-764.
13. Ordemann J, Braumann C, Rogalla P, et al. Isolated amyloid tumor in the mediastinum: report of a case. *Surg Today* 2003;33(3):202-204.
14. Naschitz JE, Yeshurun D, Pick AI. Intrathoracic amyloid lymphadenopathy. *Respiration* 1986;49(1):73-76.
15. Palladini G, Merlini G. Current treatment of AL amyloidosis. *Haematologica* 2009;94(8):1044-1048.
16. Urschel JD, Urschel DM. Mediastinal amyloidosis. *Ann Thorac Surg* 2000;69(3):944-946.
17. Mohanty SK, Arora R, Kakkar N, et al. Varma Amyloidoma of lymph node. *Am J Hematol* 2002;70(2):1779.
18. Pickford HA, Swensen SJ, Utz JP. Thoracic cross-sectional imaging of amyloidosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(2):351-355.
19. Bhat A, Selmi C, Naguwa SM, et al. Currents Concepts on the Immunopathology of Amyloidosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009.
20. Biewend ML, Menke DM, Cakamia KT. The spectrum of localized amyloidosis: a case series of 20 patients and review of the literature. *Amyloid* 2006;13(3):135-142.