



COLESTASI INTRAEPATICA IN CORSO DI AMILOIDOSI SISTEMICA AL SENZA EVIDENZA ISTOLOGICA DI UN COINVOLGIMENTO EPATICO: UN CASO DI EPATOPATIA TOSSICA O UNA MANCATA DIAGNOSI DI AMILOIDOSI EPATICA?

Nunzia Paudice¹, Silvia Farsetti¹, Leonardo Caroti¹, Sandro Bandini¹, Gabriele Ciuti², Alessio Tempestini², Federico Perfetto^{2,3}, Simone Galli³, Letizia Giabbani³, Anna Lucia Caldini⁴, Franco Bergesio^{1,3}

¹Unità Operativa di Nefrologia dei Trapianti, A.O.U. Careggi, Firenze

²Dipartimento di Medicina Interna, A.O.U. Careggi, Firenze

³Centro Regionale Toscano per l'Amiloidosi, Firenze

⁴Laboratorio di chimico-clinica, A.O.U. Careggi, Firenze

Severe recurrent intrahepatic cholestasis in systemic AL amyloidosis without obvious liver involvement: unexplained hepatic toxicity or a case of misdiagnosed liver amyloidosis?

We report the case of a 50-year-old woman who was admitted to the hospital for acute abdominal pain with nephrotic proteinuria, rapidly progressive renal failure, and moderate anemia. Laboratory tests showed mild Bence Jones (λ) proteinuria with negative serum immunofixation and a mild increase in λ free light chains. A bone marrow biopsy and a fat tissue aspirate showed multiple myeloma and amyloidosis.

Because of the end-stage renal disease, the patient began regular dialysis treatment and was started on bortezomib 1.3 mg/m² plus dexamethasone 40 mg on days 1, 4, 8 and 11 of 21-day cycles. Ten days later she complained of a new episode of abdominal pain with jaundice. A CT scan and an MRI scan ruled out all secondary causes of cholangitis including cancer. Acute intrahepatic cholestasis due to amyloid deposition was then hypothesized. After 4 well tolerated cycles of bortezomib and dexamethasone, blood tests showed a complete hematological response with full reversal of cholestasis. After three months, a new episode of abdominal pain occurred and this time the patient was operated on and found to have an intestinal volvulus. Because of the jaundice, a transjugular liver biopsy was performed showing no evidence of amyloid deposits. Two months later the patient died of septic shock. Although no autopsy was performed and the ultimate cause of the cholestasis could not be ascertained, amyloidosis remains the major culprit in this unfortunate case.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

AL Amyloidosis,
Bortezomib,
Free Light
Chains,
Intrahepatic
Cholestasis,
Multiple
Myeloma

PAROLE CHIAVE:

Amiloidosi AL,
Bortezomib,
Catene leggere
libere,
Colestasi
intraepatica,
Mieloma
multiplo

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Nunzia Paudice
Unità Operativa di Nefrologia dei
Trapianti
A.O.U. Careggi
Viale Pieraccini 17
50100 Firenze
e-mail: paudicenunzia@libero.it

INTRODUZIONE

L'amiloidosi è una malattia sistemica, caratterizzata dalla deposizione, nello spazio extracellulare di vari organi e tessuti, di materiale proteico fibrillare difficilmente riassorbibile, che ne modifica la struttura e la funzione. La malattia, che può avere una distribuzione localizzata o sistemica, viene classificata in base alla diversa proteina da cui hanno origine le fibrille

(1). Oggi se ne conoscono cinque tipi principali: 1) amiloidosi primaria o AL, associata a catene leggere monoclonali, che, in un 15% di casi, si accompagna al mieloma multiplo; 2) amiloidosi secondaria o AA, associata a malattie infiammatorie croniche, infettive o neoplastiche; 3) amiloidosi in corso di emodialisi (da beta2 microglobulina); 4) amiloidosi ereditaria; 5) amiloidosi senile. Nell'ambito dell'amiloidosi AL, la forma più comune di amiloidosi nel mondo occidentale, gli

proteinuria nefrosica con marcata riduzione delle proteine totali (4.5 g/dL). Dopo qualche giorno, la paziente sviluppò evidenti edemi periferici con un rapido peggioramento della funzione renale e dell'anemia (Hb 8.5 g/dL).

Gli esami di laboratorio mostrarono un aumento dell'alanina-aminotransferasi (ALT: 62 U/L, valori di riferimento 5-40 U/L), in assenza di un aumento della bilirubina totale. Fu, inoltre, rilevata la presenza di una modesta proteinuria di Bence Jones ($\lambda = 28$ mg/24 ore), in assenza di una componente monoclonale rilevabile all'immunofissazione sierica (IFX), ma con (CM) un lieve aumento nel siero della concentrazione delle catene leggere libere (CLL) lambda (46 mg/L) con un rapporto k/lambda ancora nella norma (Tab. I). Venti giorni dopo il ricovero la paziente era in insufficienza renale terminale con un quadro di anasarca che rese necessario il trattamento dialitico. Nel frattempo, la paziente fu sottoposta a un prelievo di tessuto adiposo periombelicale, con esito positivo per la presenza di depositi di amiloide, e a una biopsia osteomidollare (30% di plasmocitosi lambda monotipica) risultata Rosso Congo negativa. Fu, quindi, posta diagnosi di insufficienza renale acuta (IRA) in corso di mieloma multiplo associato ad amiloidosi sistemica AL con interessamento renale. Nell'ambito dello *screening* dell'interessamento d'organo in corso di amiloidosi, la paziente fu sottoposta a un esame ecocardiografico che rivelò una moderata disfunzione diastolica con segni di infiltrazione miocardica suggestivi di un iniziale coinvolgimento cardiaco asintomatico (SIV 12 mm, PP11 mm, FE 53% con segni di disfunzione diastolica di grado moderato).

TEST DI VERIFICA

1) Una volta posta la diagnosi di amiloidosi AL, quali sono i criteri che condizionano il trattamento terapeutico?

- La concentrazione della componente monoclonale
- La presenza di un mieloma associato
- La presenza di un coinvolgimento cardiaco
- La presenza di un coinvolgimento renale
- La presenza e la gravità del coinvolgimento cardiaco e di quello renale secondo un sistema di stadiazione del rischio clinico.

In considerazione della presenza di IRA in corso di amiloidosi AL, fu subito intrapresa una chemioterapia consistente in cicli di Bortezomib (B) 1.3 mg/m² e Desametasone (Dex) 40 mg nei giorni 1, 4 e 8 e in 11 di cicli di 21 giorni. La paziente fu, quindi, dimessa in terapia

dialitica trisettimanale. Dieci giorni dopo la paziente venne nuovamente ricoverata per un episodio di colica addominale con ittero (bilirubina totale/diretta = 11/7.9 mg/dL) (Tab. I). Una TC e una RMN dell'addome misero in evidenza un'epatosplenomegalia con ecostruttura omogenea, escludendo tutte le cause secondarie di colangite, incluse quelle neoplastiche. Fu, quindi, ipotizzata la diagnosi di colestasi intraepatica secondaria a depositi di amiloide e fu deciso di proseguire con un secondo ciclo di chemioterapia.

TEST DI VERIFICA

2) Quali sono i criteri diagnostici necessari per porre diagnosi di coinvolgimento epatico in corso di amiloidosi AL?

- Presenza di epatomegalia in un paziente con una CM nel siero e/o nell'urina.
- Biopsia epatica positiva al Rosso Congo in un paziente con una CM nel siero e/o nell'urina.
- Incremento degli indici di colestasi in un paziente con una CM nel siero e/o nell'urina.
- Biopsia del grasso periombelicale o altra biopsia tissutale positiva al Rosso Congo in un paziente con incremento degli indici di colestasi e CM nel siero e/o nell'urina.
- Epatomegalia in presenza di una biopsia epatica positiva al Rosso Congo con immunostochimica positiva per le catene leggere.

In considerazione del miglioramento degli indici di colestasi e della buona tollerabilità alla terapia, fu deciso di proseguire con altri 2 cicli di chemioterapia. Dopo una settimana dall'inizio del terzo ciclo, gli indici di funzionalità epatica erano rientrati nella norma e i segni di colestasi erano quasi scomparsi (Tab. I). Alla fine di Ottobre, dopo 4 cicli di Bortezomib e Desametasone, la paziente mostrava una completa normalizzazione degli indici di colestasi con catene leggere libere lambda e rapporto k/lambda nella norma (Bence Jones non valutabile per anuria). La funzione renale non mostrò, tuttavia, alcun segno di recupero e la paziente proseguì con un trattamento dialitico trisettimanale. Fu, quindi, deciso di interrompere la terapia con Bortezomib e di monitorare ogni due mesi la paziente per la CM sierica e la concentrazione delle CLL nel siero.

A Dicembre 2009, dopo 2 mesi dalla sospensione della chemioterapia e a sei mesi dalla diagnosi, la paziente era in buone condizioni cliniche generali senza segni o sintomi di attività di malattia (IFX sierica negativa con normale concentrazione delle CLL nel siero).

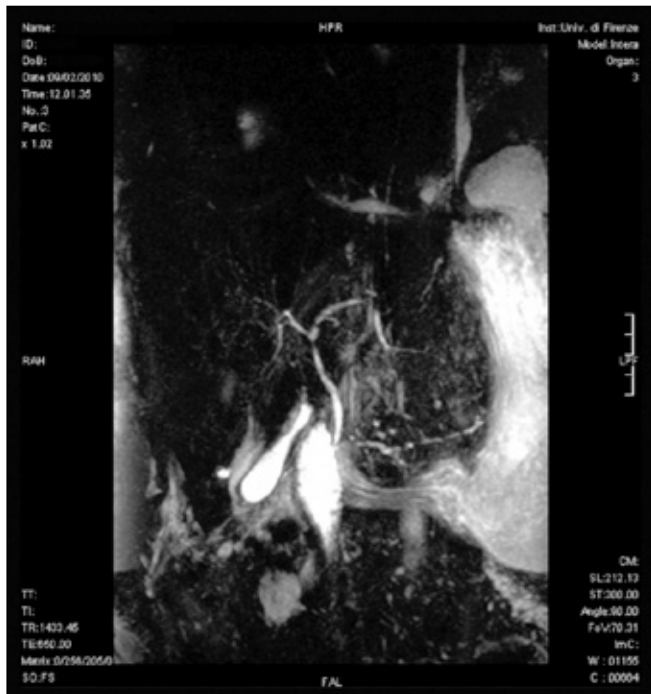


Fig. 1 - Colangio-RMN. L'immagine evidenzia vie biliari con aspetto filiforme con un ispessimento diffuso delle pareti della colecisti.

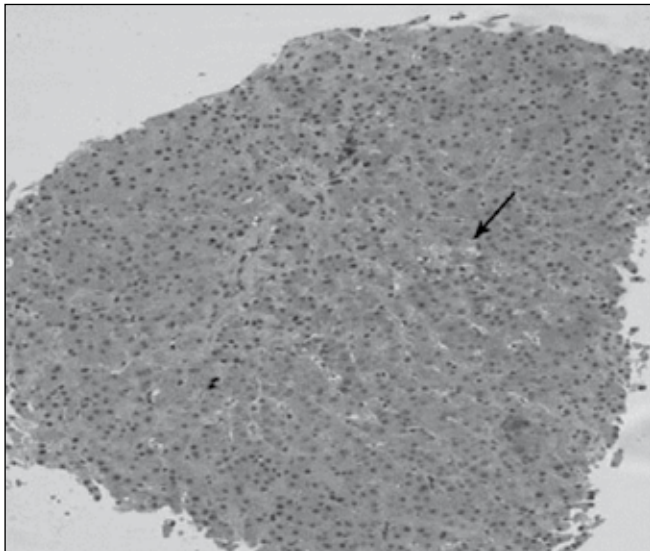


Fig. 2 - Biopsia epatica transgiugulare. Colestasi con un piccolo gruppo di epatociti rigonfi indicati dalla freccia. Colorazione per Rosso Congo, P protein, catene leggere k e λ : negativa. Il quadro può essere suggestivo di un'ostruzione dei dotti biliari o di una tossicità da farmaci (X 10).

Un mese dopo, tuttavia, la paziente fu ricoverata in ospedale per un nuovo episodio di dolore addominale acuto con nausea. Un'ecografia dell'addome mostrò un'importante dilatazione delle anse del piccolo intestino con ascite, dato confermato da una Rx diretta dell'addome che mostrava alcuni livelli idroaerei e una marcata distensione di alcune anse intestinali

in sede pelvica. Gli esami ematochimici mostrarono una modesta leucocitosi con normali indici di colestasi. Al momento non furono poste indicazioni all'intervento chirurgico e la paziente fu trasferita in reparto medico. La stipsi era il sintomo prevalente nell'ambito di una sindrome pseudo-ostruttiva. Alcuni giorni più tardi, una TC dell'addome confermò la presenza di un modesto versamento ascitico prevalentemente periepatico con notevole distensione delle anse del tenue secondaria a contenuto sia gassoso che liquido. A causa della persistenza del dolore addominale e della comparsa di iniziali segni di shock ipovolemico, la paziente fu trasferita in un reparto di terapia intensiva dove, alcuni giorni più tardi, persistendo la sintomatologia ostruttiva, fu sottoposta a una nuova TC dell'addome con mdc, che dimostrò una parziale ostruzione a livello dell'ileo, mentre un controllo degli esami ematici mostrò una leucocitosi con un aumento dei livelli di bilirubina prevalentemente diretta. Due giorni più tardi la peristalsi cessò completamente e la paziente iniziò a vomitare. L'esame obiettivo mostrò il quadro clinico di un addome acuto con marcata distensione delle anse intestinali più evidente nella porzione destra dell'addome, per cui la paziente fu immediatamente operata. L'intervento mostrò la presenza di un voluminoso volvolo ileale che rese necessaria una parziale resezione delle anse intestinali con la creazione di una doppia ileostomia terminale. Nei giorni successivi (inizio Febbraio), si resero sempre più evidenti i segni di colestasi con progressivo incremento dei valori di bilirubina totale e diretta (7.3/5.8 mg/dL), di fosfatasi alcalina e di γ GT (rispettivamente 1015 U/L e 342 U/L) con normali valori di amilasi e transaminasi.

Una colangio-RMN e una TC addome non mostrarono segni di ostruzione delle vie biliari extraepatiche bensì un marcato assottigliamento delle vie biliari intraepatiche come per compressione intrinseca (Fig. 1). Un controllo della concentrazione sierica delle CLL mostrò a sorpresa un aumento delle catene λ (261 mg/L) e k (137 mg/L) con 0.51 di rapporto (Tab. I). Temendo che il nuovo episodio di colestasi fosse secondario a una recidiva della malattia a livello epatico, fu deciso di riprendere la chemioterapia con un nuovo ciclo (quinto) di B + Dex, secondo lo schema precedente. Contemporaneamente, si decise anche di procedere a una biopsia epatica transgiugulare che, tuttavia, non dimostrò la presenza di depositi di amiloide (Fig. 2) né, in alternativa, quella di catene leggere kappa. Un mese dopo (inizio Marzo) la concentrazione delle CLL era ridotta e il rapporto k/ λ era nella norma (Lambda 135.00, k 135.00, ratio 1), come ridotti erano i valori della bilirubina diretta/totale (2.26 /2.99 mg/dL), delle γ GT (195 mg/dL) e della fosfatasi alcalina (496 mg/dL), che rien-

trarono nei limiti della norma dopo circa due settimane. La paziente fu, quindi, sottoposta a un ulteriore (sesto) ciclo di B + Dex che, tuttavia, non poté essere completato a causa dell'insorgenza di un episodio settico, probabilmente secondario a un'infezione del catetere venoso centrale in uso per il trattamento dialitico, che determinò uno stato di progressiva malnutrizione con febbre, anoressia, vomito, progressivo dimagrimento e astenia, che portarono la paziente a morte dopo circa un mese.

DISCUSSIONE

La diagnosi di amiloidosi renale è suggerita, in questo caso, dall'associazione della sindrome nefrosica con una CM nelle urine, tipicamente di tipo lambda. La presenza di insufficienza renale a rapida evoluzione in uremia non è particolarmente comune in corso di amiloidosi renale (2), ma è più caratteristica di un coinvolgimento renale da mieloma, testimoniato, nel nostro caso, da una plasmocitosi del 30%.

Non è tipica, tuttavia, di un severo danno renale da mieloma una proteinuria di Bence Jones così modesta con una IFX sierica negativa, un normale rapporto k/λ e una concentrazione delle catene leggere libere lambda nel siero solo lievemente aumentata. È altrettanto atipico osservare questi stessi dati in corso di un danno epatico severo da amiloidosi AL (6).

Una possibile spiegazione potrebbe essere legata ad alterazioni strutturali della catena leggera coinvolta che ne renderebbero difficoltoso il riconoscimento con gli antisieri disponibili in commercio (9) oppure a un'elevata amiloidogenicità della catena leggera coinvolta con un suo rapido sequestro nei depositi di amiloide. È stato anche suggerito che il danno indotto dalla catena leggera non dipende soltanto dalla sua concentrazione sierica, ma anche, e soprattutto, almeno in taluni casi, dalle sue caratteristiche molecolari (10, 11). In corso di amiloidosi sistemica, la presenza di una colestasi intraepatica con epatomegalia è fortemente suggestiva di un interessamento epatico da depositi di amiloide (7, 12, 13), anche se rappresenta una rara modalità di esordio della malattia (8, 14). In letteratura, sono riportati diversi casi di amiloidosi AL con interessamento epatico e renale, di cui alcuni con proteinuria nefrosica (12-14). L'esclusione delle altre più comuni cause di colestasi e la regressione del quadro clinico con la normalizzazione dei livelli sierici di bilirubina dopo chemioterapia confermerebbero indirettamente, nel nostro caso, la diagnosi di amiloidosi epatica. La mancanza di segni di scompenso cardiaco destro esclude l'eziologia congestizia quale causa del danno epatico.

L'esame istologico del fegato, inclusa l'indagine

immunoistochimica e ultrastrutturale (effettuato anche presso il Centro per lo studio e la cura delle amiloidosi di Pavia), non solo non ha confermato il sospetto di amiloidosi come causa della colestasi intraepatica, ma ha anche escluso la presenza di una malattia da catene leggere. Del resto, anche l'esame istologico del volvolo e della parate intestinale rimossa aveva escluso la diagnosi di amiloidosi come possibile causa dell'occlusione intestinale.

TEST DI VERIFICA

3) Quale tra queste condizioni può essere una causa di colestasi intraepatica?

- a. Epatocarcinoma
- b. Cirrosi biliare primitiva
- c. Epatite virale acuta
- d. Tossicità da farmaci
- e. Tutte le precedenti.

L'eventualità di una causa tossica e/o iatrogena, suggerita dal referto bioptico (Fig. 2) come possibile responsabile della colestasi, anche se non può essere del tutto esclusa, non ha trovato riscontro nei tempi e nei modi dei farmaci somministrati alla paziente e, in particolare, nell'uso poco più che sporadico di oppioidi, di amine vasoattive e della nutrizione parenterale, peraltro tutti prescritti soltanto nel corso del secondo episodio di colestasi. Non risulta che la paziente abbia assunto dei FANS. Resta, perciò, il dubbio se l'indagine istologica eseguita mediante biopsia transgiugulare, con il suo inevitabile numero ridotto di spazi portali rispetto alla biopsia transcutanea, possa ritenersi sufficientemente rappresentativa per escludere definitivamente la presenza di amiloidosi epatica o se, invece, non sia ancora possibile ipotizzare la presenza di un coinvolgimento epatico non rilevato dalla biopsia a causa dell'esiguità del frammento raccolto e/o della distribuzione non omogenea dei depositi, come segnalato, in alcuni casi, da Peters et al. (7).

Se, da un lato, questo caso conferma la prognosi sfavorevole a breve termine (circa 9-14 mesi) dei pazienti affetti da amiloidosi epatica con severa colestasi e ittero (7, 12, 13), non mostra, dall'altro, una correlazione tra la gravità del quadro clinico e la minore sopravvivenza con la concentrazione sierica della catena leggera coinvolta, come atteso e riportato anche in un recente studio di Kumar S. et al. (6).

La mancanza di un riscontro autoptico non consente, nel nostro caso, di confermare in modo conclusivo il sospetto diagnostico di un'amiloidosi epatica.

Questo caso offre, tuttavia, l'opportunità per alcu-

ne importanti considerazioni cliniche:

- 1) la biopsia dell'organo colpito, anche se non indispensabile nel normale percorso diagnostico dell'amiloidosi, è fondamentale, quando possibile, per confermare l'effettivo coinvolgimento dell'organo, presenza che, altrimenti, può solo essere desunta indirettamente con il rischio di una falsa diagnosi;
- 2) la gravità del quadro clinico può non essere correlata alla concentrazione sierica della catena leggera coinvolta, sia per le difficoltà di riconoscimento della stessa da parte dei kit disponibili in commercio, sia per le sue intrinseche caratteristiche molecolari, che ne condizionerebbero la diversa amiloidogenicità e tossicità tissutale (1, 10, 14);
- 3) in caso di decesso, la necessità di procedere a un riscontro autoptico in tutti quei casi in cui la diagnosi rimane imprecisata.

Se non può essere detta l'ultima parola sulla causa responsabile del danno epatico, certo l'amiloidosi rimane la principale imputata e, comunque, la protagonista di questo caso clinico, emblematico delle difficoltà diagnostiche che si possono incontrare in questa patologia.

RIASSUNTO

Descriviamo il caso di una donna di 50 anni che si ricovera per un improvviso dolore addominale accompagnato da sindrome nefrosica e insufficienza renale ingravante che la portano alla dialisi in poche settimane.

Gli esami di laboratorio mostrano una modesta proteinuria di Bence Jones λ con lieve incremento delle catene leggere libere λ nel siero. Una biopsia osteomidollare e un prelievo di grasso periombelicale rivelano la presenza di un mieloma multiplo e di un'amiloidosi AL, per cui vengono iniziati un trattamento con Bortezomib (B) 1.3 mg/m² e Desametasone (Dex) 40 mg nei giorni 1, 4, 8 e 11 cicli di 21 giorni.

Dieci giorni dopo la paziente presenta un nuovo episodio di dolore addominale accompagnato da ittero. Un'ecografia e una RMN escludono tutte le cause di colangite, comprese quelle neoplastiche, e viene ipotizzata una colestasi intraepatica da deposizione di amiloide in corso di amiloidosi sistemica AL. Dopo 4 cicli di B + Dex ben tollerati, la paziente mostra una remissione ematologica completa e la scomparsa della colestasi. Tre mesi dopo, per un nuovo episodio di dolore addominale, la paziente viene sottoposta a un intervento chirurgico con la rimozione di un voluminoso volvolo intestinale. In seguito, per un nuovo episodio di ittero, viene sottoposta a una biopsia epatica trans-giugulare che non rileva la presenza di depositi di amiloide. La paziente muore dopo 2 mesi per shock settico. Sebbene, nel nostro caso, non sia possibile identificare con precisione la causa ultima della colestasi, questo caso è, tuttavia, emblematico delle difficoltà diagnostiche che si possono incontrare in corso di amiloidosi.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanism of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583-96.
2. Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M, et al. Renal involvement in systemic amyloidosis—an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (6): 1608-18.
3. Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestation of amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (3): 776-87.
4. Sattianayagam P, Hawkins P, Gillmore J. Amyloid and the GI tract. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3 (6): 615-30.
5. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *New Engl J Med* 1997; 337: 898-909.
6. Kumar S, Dispenzieri A, Katzman JA, et al. Serum immunoglobulin free light chain measurement in AL amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood* 2010; 116 (24): 5126-9.
7. Peters RA, Koukoulis G, Gimson A, et al. Primary amyloidosis and severe intrahepatic cholestatic jaundice. *Gut* 1994; 35 (9): 1322-5.
8. Kitamura Y, Yokomori H. Hepatic amyloidosis manifesting severe intrahepatic cholestasis. *Intern Med* 2005; 44 (6): 675-6.
9. Hawkins P. FLCs in the amyloidosis clinic. *Hematology Reports* 2010; 2 (s2): 7-8.
10. Ricotta D, et al. Internalization pathway of amyloidogenic serum free light chains. *Hematology Reports* 2010; 2 (s2): 42.
11. Poshusta TL, Sikkink LA, Leung N, et al. Mutations in specific structural regions of immunoglobulin light chains are associated with free light chain levels in patients with AL amyloidosis. *PLoS One* 2009; 4 (4): e5169.
12. Park MA, Mueller PS, Kyle RA, et al. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine* 2003; 82: 291-8.
13. Pozzi C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in monoclonal light chain disorders. *Semin Nephrol* 2002; 22 (4): 319-30.
14. Ferreira S, Baldaia C, Fatela N, et al. Severe intrahepatic cholestasis, erythrocytosis and hypoglycemia: unusual presenting features of systemic AL amyloidosis. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43 (3): 375-9.