

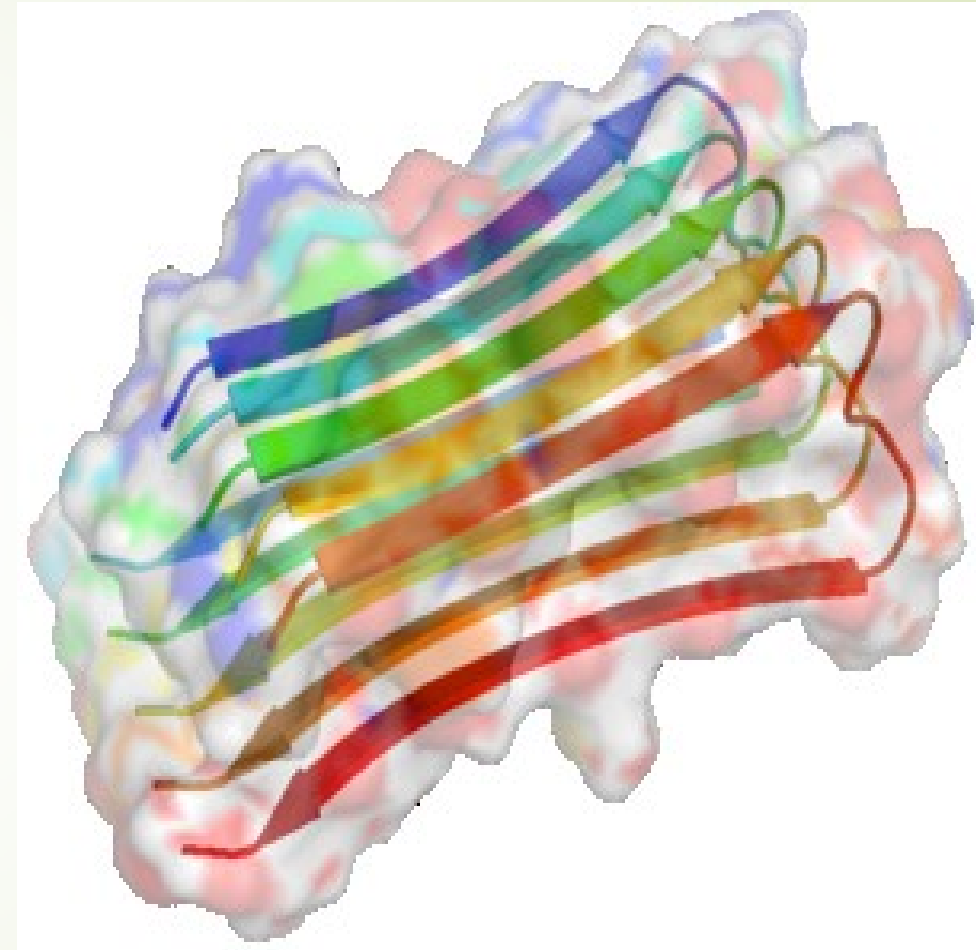


# AMYLOIDÓZA

NEČASOVÁ TEREZA, F16110

# AMYLOIDÓZA

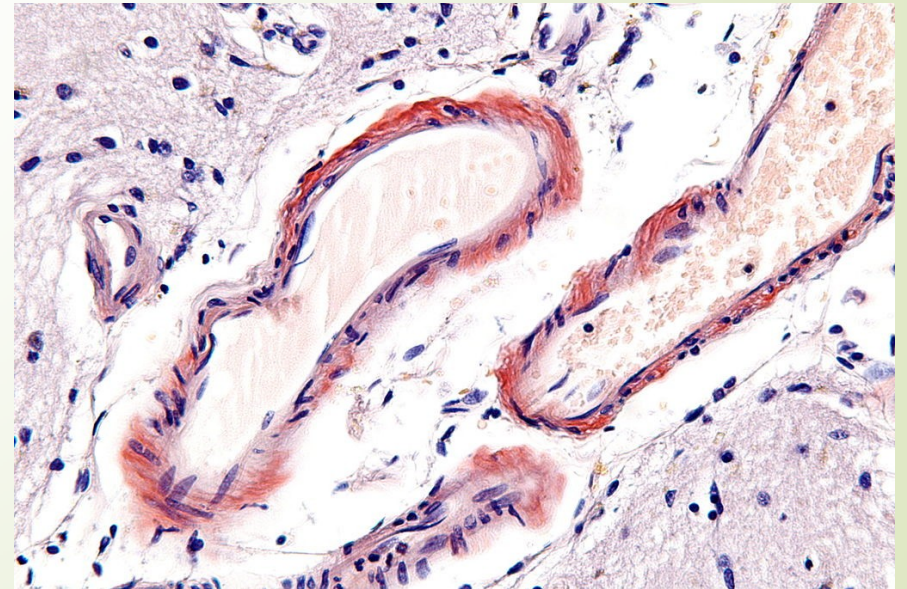
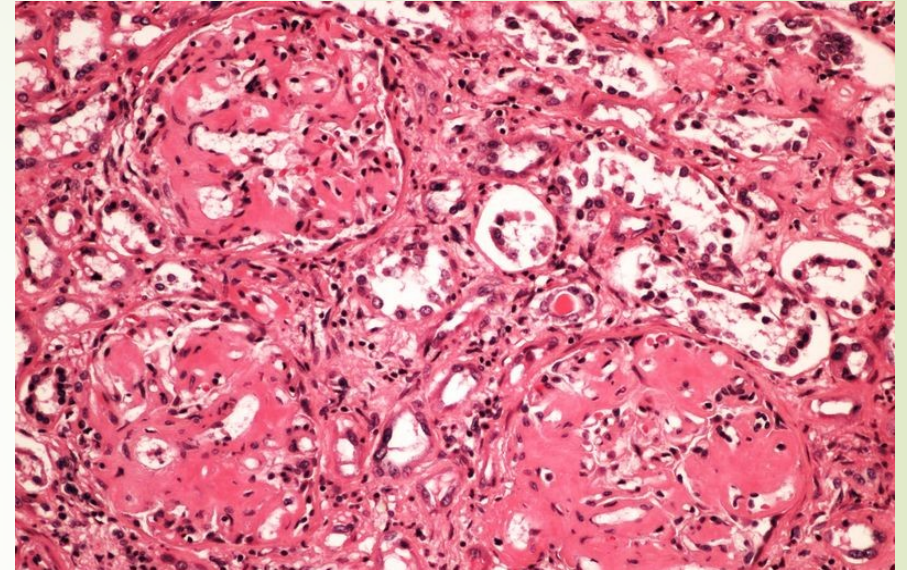
- Amyloidóza (amyloidní dystrofie) je označení pro hlavní příznak skupiny onemocnění podmíněných depozicí amyloidu v řadě orgánů.
- Amyloid je nerozpustný degradační produkt některých proteinů.
- Molekulárním podkladem vlastností amyloidu je precipitace fragmentů bohatých na sekundární strukturu  $\beta$  sheet (skládání list) a jejich skládání do charakteristických nevětvených fibril.
- Depozita amyloidu mohou poškodit funkci orgánů natolik, že se klinicky manifestuje např. renální selhávání, malabsorpční syndrom nebo demence.
- **Vytvořený amyloid již nelze odstranit.** U všech amyloidóz je snaha o co nejčasnější diagnózu s pokusem zastavit nebo alespoň zpomalit progresi onemocnění.



Struktura amyloidové fibrily  
Šipky = jednotlivé  $\beta$ -listy

# MORFOLOGIE

- Makroskopicky je amyloid obvykle žlutavě šedobílý, poloprůsvitný, konzistence je obvykle křehké až drolivé.
- V běžném barvení hematoxylinem a eosinem je amyloid amorfní, barví se růžově červeně. Vpravo nahoře obrázek ledvin, barveno HE, zvětšeno 20x.
- Při zobrazení elektronovým mikroskopem má amyloid fibrilární strukturu, je tvořen nevětvenými fibrilami průměru obvykle 8–10 nm které vytvářejí poměrně hustou strukturu podobnou plsti.
- Reakce s Kongo červení – oranžově červené zbarvení. Barva je odvislá mj. od tloušťky preparátu, významná je přítomnost dvojlomu a dichroismu. Vpravo dole obrázek mozku, barveno Kongo červení, zvětšeno 20x.





# PATOGENEZE

- Bylo popsáno několik desítek proteinů, které mohou dát vznik amyloidu. Vznik fibril je spontánní proces řízený fyzikálně chemickými vlastnostmi proteinu. Existuje nejméně 27 různých prekurzorových proteinů uplatňujících se v lidské patologii.
- Na dynamiku procesu vzniku amyloidu má vliv koncentrace jader, na kterých může docházet k rychlejšímu vzniku amyloidových fibril. Z hlediska dynamiky procesu lze rozlišit tři fáze tvorby amyloidu:
  - I. **nukleace** (lag fáze) – pomalá oligomerace proteinů s patologickou konformací
  - II. **elongace** – dostatečná koncentrace kondenzačních jader vede k tomu, že do vznikajících amyloidových fibril mohou být někdy vestavěny i proteiny s normální konformací, fibrily rychle narůstají
  - III. **steady-state** – v ustáleném stavu nedochází k dalšímu růstu fibril
- V zásadě lze rozlišit pět možných mechanismů, které mohou vést ke vzniku amyloidu:
  - I. **Propagace konformačních změn** – patologicky konformovaný protein indukuje změnu konformace i u normálně konformovaného proteinu, především u prionových onemocnění.
  - II. **Selhání proteolytického procesu** – proces chybně konformovaného proteinu → špatně degradovatelný proteinový zbytek, např. patogeneze Alzheimerovy choroby.
  - III. **Mutace genu pro prekurzorový protein** – zárodečná mutace v genu, případ dědičných amyloidóz
  - IV. **Nadprodukce** – přílišná produkce fyziologického proteinu může zvýšit riziko vzniku kondenzačních jader amyloidových fibril, podíl na patogenezi zejm. lokalizovaných amyloidóz.
  - V. **Porucha kontroly kvality sestaveného proteinu**

# KLASIFIKACE

- ▶ Klasické rozdělení založené na klinickém obrazu:
- ▶ **Sekundární amyloidóza** se objevuje na podkladě dobře definovaného primárního onemocnění, které má obvykle charakter chronického zánětu. Obvykle vzniká při chronické osteomyelitidě, chronickém abscesu, revmatoidní artritidě, nádorovém onemocnění, tuberkulóze nebo syfilis. Depozice amyloidu není ovlivněna lokalizací primárního onemocnění, postiženy jsou nejčastěji následující orgány: nadledviny, slezina, lymfatické uzliny, ledviny, játra, střevo.
- ▶ **Primární amyloidóza** definujícím je absence základního onemocnění, liší se i lokalizace postižení, nejčastěji bývá postižen myokard a jazyk, mohou být postiženy i jiné orgány. Klinicky primární amyloidóza obvykle rychle progreduje. Existují i hereditární formy. Amyloid při plazmocytomu se liší se spektrem postižených orgánů, které je podobné spíše primární amyloidóze.
- ▶ **Lokalizovaná amyloidóza**
  - ▶ *Nádorový amyloid* není nádorové onemocnění, i když je možná souvislost s plazmocytomem. Jde o výrazné místní nakupení amyloidu, které se prezentuje jako nádor připomínající uzel. Nejčastěji se vyskytuje ve spojivce, v kůži, v jazyce a v močovém měchýři, méně obvyklý je např. v dýchacích cestách.
  - ▶ *Amyloid ve stromatu nádoru* se nejčastěji objevuje u nádorů tvořících některé hormony.
- ▶ Výše uvedené skupiny lze považovat za klasické. Změny podobné amyloidóze, a to i na molekulární úrovni, probíhají např. u řady neurodegenerativních onemocnění (Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc nebo prionová onemocnění).
- ▶ Molekulární klasifikace je založena na určení proteinu tvořícího amyloid.