

# Amyloidóza – kazuistika pacienta s nodulární amyloidózou v místě aplikace inzulínových injekcí

**MUDr. Andrea Marešová**

Koží oddělení Fakultní nemocnice Ostrava

Koží amyloidóza je rozsáhlá skupina klinicky se lišících onemocnění. Vyskytuje se buď izolovaně jako koží forma bez postižení jiných struktur nebo může být součástí systémové formy amyloidózy. Specifickou klinickou jednotkou koží nodulární amyloidózy je amyloidóza v místě aplikace inzulínových injekcí, kde je amyloidogenní substancí inzulín. Tento typ amyloidózy je zřejmě v řadě případů nesprávně diagnostikován, vzhledem ke klinické podobnosti s lipohypertrofií, za kterou je často zaměňován.

**Klíčová slova:** amyloid, koží amyloidóza, inzulínové injekce.

## Amyloidosis – a case of patient with nodular amyloidosis at insulin injection sites

Cutaneous amyloidosis is a group of clinically different forms. It occurs either separately without involving other tissues or it may be a part of systemic amyloidosis. Specific subtype of nodular form of amyloidosis is AIns (Amyloidosis at insulin injection sites), where the insulin itself is an amyloidogenic protein. This form is likely underdiagnosed in view of the fact that clinically similars to lipohypertrophy.

**Key words:** amyloid, cutaneous amyloidosis, insulin injection.

## Popis případu

Tráasmdesátiletý pacient byl odeslán do koží ambulance dispenzárním neurologem, který upozoroval plošnou nodulární rozsáhlou lézi v oblasti podbřišku. Pacient udával, že má ložisko zhruba 5 let, nečiní mu žádné subjektivní obtíže. Pacient byl diabetik, užíval inzulín i perorální antidiabetika. Dle dokumentace byla hladina glykémie poslední roky obtížně kompenzovatelná, což vyžadovalo aplikaci vyšších dávek inzulínu. Vedle diabetu se léčil s arteriální hypertenzí a byl sledován v ortopedické ambulanci pro artrózu levého kyčelního kloubu. Rodinná anamnéza byla bezvýznamná.

Při klinickém vyšetření byl patrný palpačně polotuhý plošný nodulární útvar v oblasti středního hypogastria, velikosti 17 cm × 16 cm, prominující 2 cm nad koží povrch. Povrch léze byl verukózní, hyperkeratotický, v dermatoskopu připomínal seboroickou veruku (obr. 1, 2). Pro objasnění etiologie onemocnění byla provedena probatorní koží excize. Byl popsán globulární

uspořádaný eosinofilní amorfni materiál v rozsahu celého retikulárního a papilárního koria. Tento materiál byl lokalizovaný zvláště kolem tenkostěnných cév, barvení Kongo červení bylo pozitivní, intersticiálně byla patrná malá depozita hemosiderinu (barvení dle Perle) a malé infiltráty lymfocytů s plazmocytů. Histologické vyšetření uzavřelo případ jako nodulární amyloidózu v asociaci, nejspíše nahodilou, se seboroickou verukou.

Pacient byl následně odeslán k hematologickému vyšetření k vyloučení systémové amyloidózy. Byly provedeny laboratorní odběry, dále pacient podstoupil aspiraci podkožního tuku, sternální biopsii, trepanobiopsii, echokardiografické vyšetření a ultrazvuk břicha. Všechna vyšetření byla s negativním nálezem. Hematolog tedy vyloučil systémovou formu amyloidózy.

Pacienta ložisko kosmeticky neobtěžovalo, proto nebyl prováděn žádný terapeutický zásah. Pacient byl poučen o nutnosti střídání místa aplikace inzulínových injekcí.

## Diskuze

Amyloidóza je onemocnění charakterizované ukládáním amyloidu ve tkáních, což vede k dezorganizaci a úbytku normálních elementů tkáně a k narušení funkce daného orgánu (1).

Amyloid je nerozpuštná bílkovina fibrilárního charakteru. Při histologickém vyšetření se jeví jako eosinofilní, amorfni hmota v dermis, která je lokalizovaná extracelulárně. Amyloid se barví pozitivně Kongo červení, v polarizovaném světle dává zelený dichroismus, to znamená, že vykazuje zelený dvojlom při pozorování v polarizovaném světle (2, 3).

Amyloidózy se dělí na systémové a lokalizované. Mezi koží formy amyloidózy patří lichenoidní amyloidóza, makulární amyloidóza, nodulární amyloidóza, bifazická amyloidóza (typ, kdy se překrývá forma makulární a lichenoidní) a vzácné typy koží amyloidózy, jako je například poikilodermická koží amyloidóza (1, 2, 4).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Andrea Marešová, and.maresova@seznam.cz

Koží oddělení Fakultní nemocnice Ostrava  
17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava - Poruba

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2019; 13(2): 83–85

Článek přijat redakcí: 21. 10. 2018

Článek přijat k publikaci: 16. 4. 2019

**Lichenoidní amyloidóza** je nejčastějším typem, vyskytuje se více u mužů než žen, a to ve věku mezi 50 až 60 lety. Projevuje se mnohočetnými hyperpigmentovanými makulopapulami s povrchovou deskvamací, jednotlivá ložiska mohou splývat až v geografické plaky. Postiženy bývají ventrální plochy bérců, resp. plosky, stehna, extenzorové plochy paží, výjimečně trup. Typická je silnější svědivost ložisek. Tato jednotky může být součástí MEN-2 A (Mnohočetná endokrinní neoplázie typ 2A – medulární karcinom štítné žlázy, primární hyperparatyreóza a/nebo méně často feochromocytom) (5).

**Makulární amyloidóza** se vyskytuje více v rané dospělosti, s větší incidencí u žen. Klinický obraz charakterizují symetricky uspořádané vícečetné drobné šedohnědé makuly, splývající ve větší ložiska, která jsou lokalizovaná interskapulárně, na hrudníku nebo na pažích. Subjektivně pacienti popisují mírnou až střední svědivost, až 20 % pacientů je asymptomatických (5, 7, 8).

**Nodulární amyloidóza** je nejzávažnější forma kožní amyloidózy, kterou jsou postiženy převážně ženy. Bývají patrné jednotlivé nebo vícečetné tuhé noduly a plaky, které mají různou velikost i barvu, mohou mít barvu kůže, hnědou nebo růžovou. Postiženou lokalitou bývá nos, dolní končetiny, a to zejména chodidla, dále trup či genitál (2, 5).

Makulární a lichenoidní amyloidóza nepřechází do systémové formy, u nodulární formy je nutné systémové postižení vyloučit a následně pacienty sledovat pro možnou progresi do systémové formy, která je popisována v 7 až 50 % (6).

Pro terapii kožních forem neexistují standardizované léčebné postupy. U makulární a lichenoidní amyloidózy lze použít lokální kortikosteroidy, kalcipotriol nebo fototerapii. Při neúspěchu lokální terapie lze nasadit celkovou terapii. Mezi celkově podávané medikamenty patří cyclosporin A, kortikosteroidy, cyclofosamid.

U nodulární amyloidózy je cílem dosažení přijatelného kosmetického efektu léze, tedy její oploštění. Terapeutickými možnostmi jsou lokální i intralesionální kortikosteroidy, chirurgická excize, kryolizace, CO<sub>2</sub> laser, event. kombinace více léčebných modalit (9).

Podtypem nodulární amyloidózy je **amyloidóza v místě aplikací inzulínových injekcí (Amyloidois at Insulin Injection Sites-AIns)**.

Existuje více než 30 amyloidogenních bílkovin, většina z nich je endogenní povahy. Jsou známy i exogenní látky, které vedou ke vzniku amyloidu. Doposud byly popsány 2 exogenní

**Obr. 1–2.** Léze při přijetí v kožní ambulanci



bílkoviny, a to inzulín a enfuvirtide, léky aplikující se v subkutánní injekci. Enfuvirtide se užívá v terapii HIV, tento lék svojí vazbou na virový glykoprotein gp41 zabrání fúzi virové RNA do cílové hostitelské buňky. Inzulín je makromolekula bílkovinné povahy, která se užívá v terapii diabetes mellitus.

Amyloidóza v místě aplikací inzulínových injekcí byla poprvé popsána v roce 1983. Patofyziologie onemocnění není zcela známá. Roli hraje schopnost inzulínu transformovat se v patologickou strukturu amyloidu, dále může mít vliv opakovaná traumatizace a jizvení v místě ap-

likace injekce, což sníží vaskularizaci a tím se zvýší acidita tkáně. V neposlední řadě byl popsán vliv tzv. inzulín-degrading enzyme (IDE), který rozkládá amyloidogenní prekurzory na samotný amyloid. Histologicky se v epidermis a dermis zobrazí amyloid, dále je přítomná reakce na přítomnost cizího tělesa s obrovskými vícejadernými buňkami, které obklopují a phagocytují amyloidový materiál. Samotné granulomy produkují IDE. Dalšími histopatologickými nálezy mohou být ložiska vápníku, degenerovaného kolagenu a jizevnaté tkáně. Imunohistochemickým vyšetřením lze prokázat vazbu anti-inzulín protilátek na sekvenci amin-

kyselin inzulinu, tato sekvence zůstává během tvorby amyloidu nezměněna. Epidermis bývá většinou bez patologických změn, v některých případech může být přítomna akantóza, ortokeratóza, zvýšená pigmentace bazální membrány epidermis. Tyto histologické změny se v klinickém obraze projeví jako acanthosis nigricans.

Hlavní diferenciálně-diagnostickou jednotkou je lipohypertrofie, která je vedle lipoatrofie nejčastějším kožním projevem pozorovaným u aplikací inzulinových injekcí. Při lipohypertrofii dochází k tvorbě podkožních tukových nodulů vlivem hypertrofického efektu inzulinu na tukové buňky. Lipohypertrofie se klinicky projevuje jako neostře ohraničené podkožní noduly (projevy nodulární amyloidózy jsou

palpačně tužší), většinou bez postižení epidermis. Při rotaci místa injekce tato ložiska často mizí, pokud nedojde k jejich regresi, měla by se provést probatorní kožní excize.

Důležitým klinickým dopadem je skutečnost, že noduly jsou nebolestivé, snadno uchopitelné a pacient si tedy do nich opakovaně aplikuje inzulin, což má za následek další tvorbu amyloidu a zejména špatně kontrolovanou hladinu glykemie pacienta, jelikož z nodulů se vstřebává pouze 34 % inzulinu než z nepostižené kůže. Diabetolog následně pacientovi navýší dávku inzulinu a bludný kruh pokračuje.

Z toho vyplývá, že terapie Alns spočívá především v poučení pacienta o nutném stří-

dání místa aplikace injekcí, eventuálně pro lepší estetickou přijatelnost může pacient podstoupit excizi či oploštění nodulů (3).

## Závěr

Dle WHO počet pacientů s cukrovkou vzrostl ze 108 milionů v roce 1980 na 422 milionů v roce 2014 a předpokládá se, že v roce 2030 bude tato civilizační choroba sedmou nejčastější příčinou úmrtí. Kožní projevy spjaté s touto chorobou rovněž narůstají, úlohou dermatologa je proto zahrnout amyloidózu vyvolanou aplikací inzulinu do diferenciální diagnostiky kožních nodulárních lézí u pacientů s cukrovkou, zejména z důvodu léčebného dopadu na kompenzaci diabetu.

## LITERATURA

1. Zahradová L. Systémová amyloidóza, *Onkologia (Bratisl.)*, 2016, 11(6), 361–364.
2. Sečnicková Z. *Čes. Dermatovenerologie*, 2017, 7, 4, 228–232.
3. Claudia Bernárdez C, Scharer L, Molina-Ruiz AM, Requena L. *Journal of Cutaneous Pathology* 201; 42: 492–502.
4. Adam Z, Elleder M, et al. Přínos PET-CT vyšetření pro rozhodování o léčbě lokalizované nodulární formy plicní AL-amyloidózy, *Vnitřní lékařství*, 58, 3 (2012), 241–252.
5. Lichen Amyloidosis: Practice Essentials, *Pathophysiology. Diseases & Conditions – Medscape Reference* [online]. Copyright © 1994 [cit. 05. 09. 2018]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/1102672-overview> Manson Publishing Ltd, s. 125.
8. Macular amyloidosis on the upper back (Download Scien-

nific Diagram. ResearchGate) Share and discover research (online). Copyright Research Gate (cit. 05. 09. 2018). Dostupné z: [https://www.researchgate.net/figure/Macular-amyloidosis-on-the-upper-back\\_fig1\\_230574126](https://www.researchgate.net/figure/Macular-amyloidosis-on-the-upper-back_fig1_230574126)

9. Shyam B, Verma Khopkar U. Bilateral recurrent primary cutaneous nodular amyloidosis (PCNA), *JAAD Case Report*, 2016 Jan; 2(1): 31–33.