
Polyneuropati er et tidlig funn ved primær systemisk amyloidose

KLINIKK OG FORSKNING

FREDRIK ROMI

CHRISTIAN VEDELER

OLE-BJØRN TYSNES

Nevrologisk avdeling

SVERRE MØRK

Avdeling for patologi

JOHAN A. AARLI

Nevrologisk avdeling

Haukeland Sykehus

5021 Bergen

Polyneuropati sees ved mange ulike sykdommer. En mindre vanlig årsak til polyneuropati er amyloidose. Amyloidose skyldes ekstracellulær avleiring av uløselige proteinfibriller (amyloid). Primær systemisk amyloidose er forårsaket av B-lymfocyttdyskrasi.

Polyneuropati er det første tegn ved primær systemisk amyloidose hos ca. 20 % av pasientene, og nevropatien er progredierende og smertefull med autonom affeksjon. Diagnosen primær systemisk amyloidose blir gjerne stilt sent i sykdomsforløpet, ofte mer enn to år etter de første symptomene på polyneuropati. Biopsi av rektalslimhinne, fett, beinmarg, eller perifer nerve er diagnostisk.

Gjennomsnittlig overlevelsestid uten behandling er ca. 18 måneder etter diagnosetidspunktet, med kjemoterapi ca. 38 måneder.

Vi rapporterer her tre tilfeller av primær systemisk amyloidose som startet med polyneuropati.

Polyneuropati (1, 2) skyldes affeksjon av mange perifere nerver. Symptomene kan være sensoriske, motoriske og/eller autonome, og tilstanden kan ha mange årsaker. Vanlige årsaker til polyneuropati er diabetes mellitus, høyt alkoholkonsum, autoimmune tilstander, som Guillain-Barrés syndrom, og arvelige former f.eks. Charcot-MarieTooths sykdom. En mindre vanlige årsak til polyneuropati er amyloidose.

Amyloidose kan affisere flere organer og skyldes ekstracellulær avleiring av uløselige proteinfibriller (amyloider) bl.a. i perifere nerver (3, 4). Mer enn 15 proteiner kan danne amyloid, med minst 20 forskjellige amyloidosetilstander (3, 4). Amyloidose kan klassifiseres på mange forskjellige måter, men amyloidproteinet brukes ofte som basis (5). De klinisk vanligste amyloidosetilstandene (4) er:

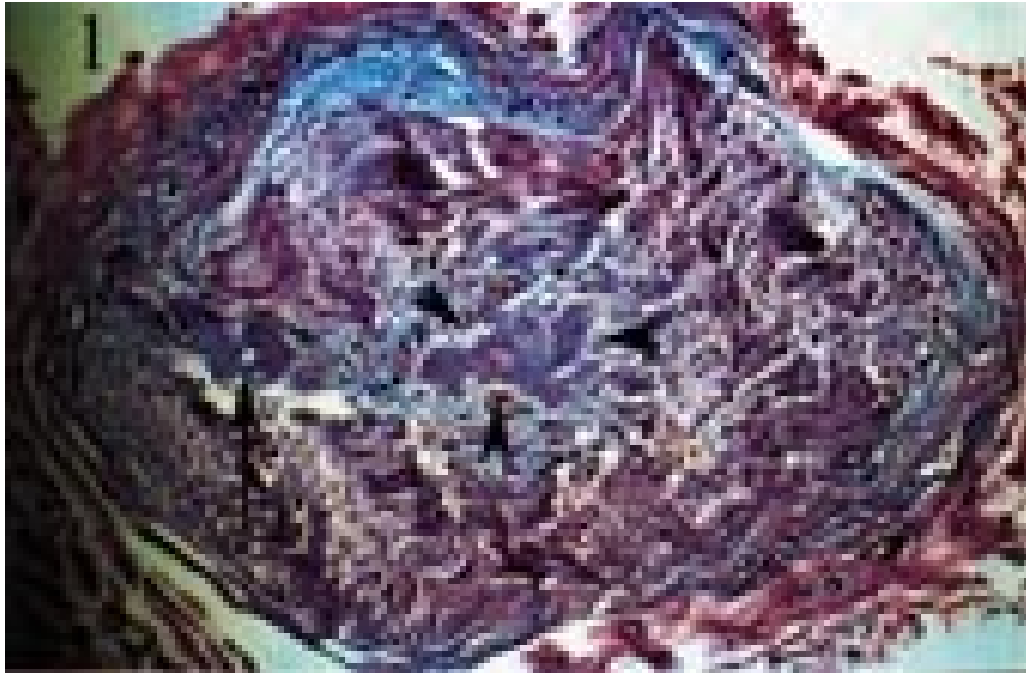
- – Reaktiv systemisk amyloidose, med avleiring av AA-amyloid, som forekommer sekundært til kroniske inflammatoriske, infeksjøs eller neoplastiske sykdommer.
- – Immunocytt-dyskrasi-amyloidose, med avleiring av AL-amyloid, forårsaket av B-lymfocytt-dyskrasi med eller uten funn av immunglobulin lette kjeder i urin eller blod. Den kan være primær og kalles da primær systemisk amyloidose, eller den kan være assosiert med myelom, lymfom eller makroglobulinemi.
- – Senil amyloidose, som oftest er asymptomatisk og finnes i mer eller mindre grad hos alle individer over 80 år.
- – Cerebral amyloidose, som finnes f.eks. ved Alzheimers sykdom eller cerebral amyloid angiopati (6).
- – Arvelig amyloidose som innbefatter flere familiære former. Familiær amyloidotisk polyneuropati (7) er assosiert med autosomt dominant mutasjon i genet for plasmaprotein transthyretin (8). En annen arvelig form er den autosomt recessive sykdom familiær medelhavsfeber (4).

Vi rapporterer her tre tilfeller av primær systemisk amyloidose som debuterte med polyneuropati.

Pasienter

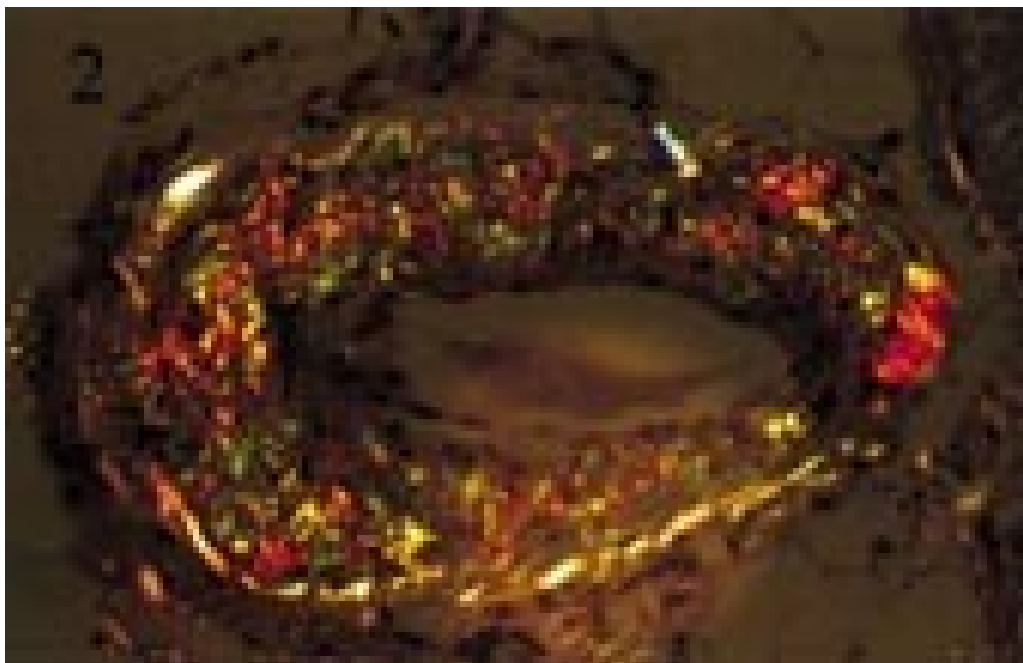
Pasient 1. 70 år gammel mann som fire år tidligere ble utredet for lungefortetninger, uten at det var holdepunkter for sarkoidose, tuberkulose eller malignitet. Han var ellers tidligere frisk. Han ble innlagt pga. åtte måneders sykehistorie med tiltakende svie, smerter, parestesier og brenning i begge underekstremitetene, med ustøhet og ortostatisme samt avmagring og vekttap. Han hadde ikke misbrukt alkohol og ikke hatt diabetes mellitus eller vitamin B12-mangel. Klinisk hadde han normale dype senereflekser og vibrasjonssans, hyperestesi/-algesi og allodyn i kombinert med moderate pareser i underekstremitetene og betydelig ortostatisk blodtrykksfall. Omfattende utredning viste ikke tegn til malignitet eller annen kronisk infeksjøs eller inflammatorisk sykdom. Elektromyografi (EMG) og elektroneurografi (ENG) viste sensorisk-motorisk polyneuropati av blandet demyeliniserende og aksonal type. Det var ikke noen sikre responser å registrere fra de sensoriske nervene i beina, men ledningshastighetene i de motoriske nervene i beina var ca. 37 m/s. Spinalvæskeanalyse viste ingen leukocytter, og spinalprotein var 1,27. Det ble påvist to serumlike IgG-bånd i spinalvæske, samt to bånd i urinen. Han utviklet biventrikulær kardiomegali i løpet av

det siste året. Pasienten ble behandlet med høydose steroider og plasmaferese, uten effekt. I nervebiopsi ble det påvist hyalint materiale (fig 1), identifisert som amyloid. Pga. dårlig allmenntilstand ble kjemoterapi ikke instituert.



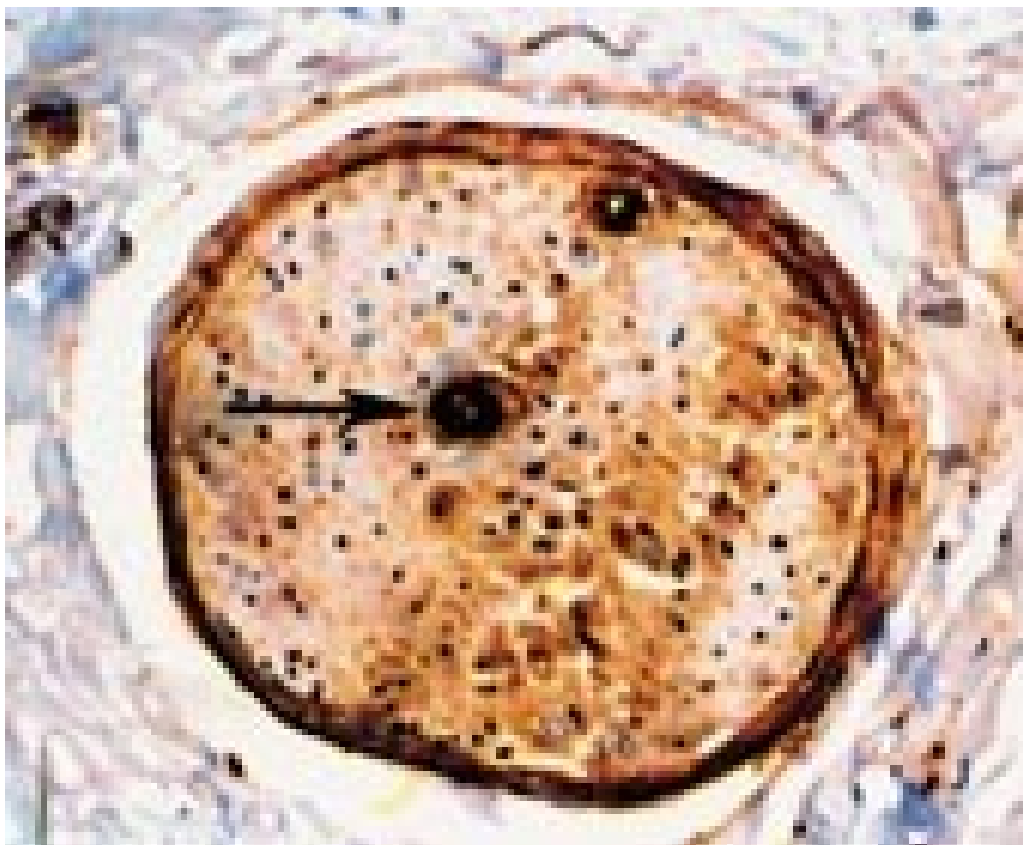
Figur 1 Mikrofotografi av nervefascikkel farget med hematoksylin og eosin. Hyalint materiale påvises i karvegg (pil) og diffust i nervefascikkelen (pilhoder) hos pasient med primær systemisk amyloidose

Pasient 2. 72 år gammel kvinne som tidligere hadde vært frisk bortsett fra strumaoperasjon 35 år tidligere og vitamin B12-substituert kobalaminmangelanemi. Hun hadde ikke misbrukt alkohol og hadde ikke diabetes mellitus. Hun ble innlagt på grunn av progredierende polyneuropati som hadde begynt distalt i begge underekstremitetene og migrerte proksimalt, med sensibilitetsutfall, svakhet, parestesier og smerter. Hun hadde også ortostatisme. Symptomene hadde utviklet seg over 2,5 år. Ved klinisk undersøkelse hadde hun normale dype senereflekser og vibrasjonssans, nedsatt sensibilitet for stikk og berøring kombinert med moderate pareser i underekstremitetene samt ortostatisk blodtrykksfall. EMG og ENG ble ikke tatt. Utredningen viste ikke tegn til malignitet, kronisk infeksøs eller inflammatorisk sykdom. Spinalvæskeanalyse viste 3-4 leukocytter, og spinalprotein var 1,3. Elektroforese av serum, urin og spinalvæske viste ett monoklonalt bånd i gammaregionen. Hun hadde lett forstørret hjerte og tegn til hjerte- og nyresvikt. Hun ble behandlet med høydose steroider, uten effekt. Hun døde plutselig av hjertestans. Obduksjonsrapport viste at pasienten hadde ferskt hjerteinfarkt og i tillegg langt fremskredet primær systemisk amyloidose hovedsakelig med amyloidavleiring i blodkarenes media (fig 2).



Figur 2 Mikrofotografi av blodkar med amyloidavleiring påvist med kongorød farging visualisert med dobbeltbrytning i polarisert lys hos pasient med primær systemisk amyloidose

Pasient 3. 57 år gammel mann som tidligere stort sett hadde vært frisk. Han ble innlagt pga. ni måneders sykehistorie med tiltakende smerter og parestesier i begge underekstremitetene, spesielt i anklene og fotsålene, med ustøhet og ortostatisme samt 20 kg vekttap. Han hadde ikke misbrukt alkohol og ikke hatt diabetes mellitus eller vitamin B12-mangel. Klinisk hadde han utslukkede akillesreflekser, men ellers normale dype senereflekser og vibrasjonssans, nedsatt sensibilitet for stikk og berøring i underekstremitetene samt parese for dorsalfleksjon i anklene. Han hadde også betydelig ortostatisk blodtrykksfall. Omfattende utredning viste ikke tegn til malignitet, eller kronisk infeksiøs eller inflammatorisk sykdom. EMG og ENG viste sensorisk-motorisk polyneuropati av aksonal type, og det var ikke noen responser å registrere fra sensoriske eller motoriske nerver i beina. Spinalvæskeanalyse viste ingen leukocytter, og spinalprotein var 1,9. Serum-elektroforese var normal, men i urinen ble det påvist svakt monoklonalt bånd, identifisert som lette kjeder type lambda. I nervebiopsi ble det påvist amyloidose og spesifikk immunfarging påviste lette kjeder type lambda (fig 3). Pasienten ble behandlet med prednisolon og melfalan. Senere utviklet han nyresvikt, og 2,5 år etter debut av polyneuropati døde han av hjertestans etter kortvarig synkope.



Figur 3 Mikrofotografi av nervefascikkel med immunopositivitet for lambda lette kjeder hos pasient med primær systemisk amyloidose. Den kraftigste fargingen (pil) sees i blodkar

Diskusjon

De tre pasientene hadde et likeartet sykdomsforløp med smertefull, sensorisk-motorisk polyneuropati som rammet begge underekstremitetene, samt at det forelå autonom affeksjon. Pasient 1 og pasient 2 hadde lett hjerteforstørrelse og tendens til hjertesvikt. Pasient 2 og pasient 3 fikk i tillegg nyresvikt. Monoklonalt bånd i serum og/eller urin ble funnet hos pasient 2 og 3, mens det var oligoklonale bånd hos pasient 1. Monoklonale bånd forekommer i serum og/ eller urin hos 88 % av pasientene med primær systemisk amyloidose (9). EMG og ENG ble ikke utført hos pasient 2, men viste sensorisk-motorisk polyneuropati av aksonal type hos pasient 3, og blandet demyeliniserende og aksonal type hos pasient 1. Ikke hos noen av pasientene var det tegn til arvelig sykdom, malignitet, kronisk infeksjons eller inflammatorisk sykdom. Amyloidose ble bekreftet histologisk hos de tre pasientene. I alle tilfellene var diagnosen primær systemisk amyloidose med polyneuropati som første symptom.

Ved systemisk amyloidose (primær eller myelomassosiert) er polyneuropati et ikke uvanlig funn, det forekommer i ca. 20 % av tilfellene (9, 10), ofte før diagnosen primær systemisk amyloidose blir stilt (11).

I en studie publisert i 1998 (12) var de vanligste nevrologiske debutsymptomene som ledet til diagnosen primær systemisk amyloidose følgende: parestesier (81 %), autonome symptomer (65 %) og muskelsvakheter (65 %). Diagnosen amyloidose ble stilt sent i sykdomsforløpet, gjennomsnittlig 29 måneder etter debut av polyneuropati (12).

Hos våre pasienter var også sensoriske og autonome symptomer de mest vanlige. Diagnosen primær systemisk amyloidose ble stilt retrospektivt hos pasient 2, mens det tok ca. år fra debutsymptomene til amyloidose ble påvist hos pasient 1 og 3.

Polyneuropati ved primær systemisk amyloidose skiller seg fra neuropati ved andre monoklonale gammopatitilstander inklusive MGUS (monoklonal gammopati med uavklart signifikans), POEMS (polyneuropati-organomegali-endokrinopati-monoklonal gammopati syndrom), myelom og Waldenströms sykdom (13 – 15). Ved primær systemisk amyloidose er polyneuropatien progredierende og smertefull med autonomt engasjement, og EMG og ENG viser vanligvis primær aksonal degenerasjon, som hos pasient 3. Dette er typiske funn ved tynnfiberneuropati (2). Ved andre monoklonale gammopatier med polyneuropati er forløpet som regel mer stabilt, uten store smerter og uten autonome symptomer, og nevrofysiologisk undersøkelse viser oftest primær segmentell demyelinisering.

Det finnes ingen effektiv behandling av amyloidose. Gjennomsnittlig overlevelsestid uten behandling er ca. 18 måneder etter diagnosetidspunkt, men med kjemoterapi (melfalan og prednisolon) kan overlevelsen forlenges til ca. 38 måneder (12). Pasient 3 fikk kjemoterapi, men levde bare 18 måneder etter at amyloidose ble påvist. Pasient 2 fikk ingen spesifikk behandling. Begge pasientene døde av hjertestans som følge av hjerteaffeksjon/autonom affeksjon. Symptomatisk behandling av smerter og autonom dysfunksjon må forsøkes, men er ikke alltid effektivt (12).

Primær systemisk amyloidose må vurderes som differensialdiagnose ved progredierende smertefull polyneuropati med autonom affeksjon. Diagnosen kan lett stilles ved hjelp av biopsi av rektalslimhinne, fett, beinmarg eller perifer nerve (oftest n. suralis) for undersøkelse av amyloidavleiring. Nevrologiske manifestasjoner er også meget vanlige ved hereditær amyloidose, som bør utelukkes etter amyloidpåvisning i biopsi.

LITTERATUR

1. Thomas PK. Peripheral neuropathy. I: Weatherall DJ, Ledingham JG, Warrell DA, red. Oxford textbook of medicine. 3. utg. Bd. 3. Oxford: Oxford University Press, 1996: 4091 – 104.
2. Johnsen SH, Løseth S, Mellgren SI. Tynnfiberneuropati. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 1476 – 9.
3. Ghiso J, Wisniewsky T, Frangione B. Unifying features of systemic and cerebral amyloidosis. Mol Neurobiol 1994; 8: 49 – 64.
4. Pepys MB. Amyloid, familial Mediterranean fever, and acute phase response. I: Weatherall DJ, Ledingham JG, Warrell DA, red. Oxford textbook of medicine. 3. utg. Bd. 2. Oxford: Oxford University Press, 1996: 1512 – 24.
5. Husby G. Klassifisering av amyloidose. Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 116: 234 – 7.
6. Almås T, Vedeler C, Moen G, Mørk S. Cerebral amyloid angiopati. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 3123 – 6.

7. Benson MD. Amyloidosis. I: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, red. Metabolic and molecular bases of inherited disease. 7. utg. New York: McGraw-Hill, 1995: 4159 – 91.
 8. Hamilton JA, Steinrauf LK, Liepnieks J, Benson MD, Holmgren G, Sandgren O et al. Alteration in molecular structure which results in disease: the Met-30 variant of human plasma transthyretin. Biochem Biophys Acta 1992; 1139: 9 – 16.
 9. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. Medicine (Baltimore) 1975; 54: 271 – 99.
 10. Benson MD, Cohen AS, Brandt KD, Cathcart ES. Neuropathy, M components, and amyloid. Lancet 1975; 1: 10 – 2.
 11. Dutson MA, Skinner M, Anderson J, Cohen AS. Peripheral neuropathy as an early marker of AL amyloidosis. Arch Intern Med 1989; 149: 358 – 60.
 12. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Prognosis of patients with primary systemic amyloidosis who present with dominant neuropathy. Am J Med 1998; 104: 232 – 7.
 13. Kelly JJ jr. Peripheral neuropathy associated with monoclonal proteins: a clinical review. Muscle Nerve 1985; 8: 138 – 50.
 14. Bosch EP, Smith BE. Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins. Med Clin North Am 1993; 77: 125 – 39.
 15. Storstein A, Gjerde IO, Vedeler C, Nesthus I. POEMS-syndromet – en sjelden multiorgansykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 3274 – 7.
-

Publisert: 30. april 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 14. juli 2026.