

AL AMYLOIDOSIS WITHIN MULTIPLE MYELOMA IN A PATIENT WITH SUSPECTED CROHN'S DISEASE

Simonyan A.Kh.¹, Harutyunyan A.S.¹, Mkrtchyan A.A.¹, Baghdasaryan E.G.¹, Mkhitarian A.G.², Pambukhchyan A.A.¹, Harutyunyan E.A.¹, Zhndoyan Z.T.¹

¹ YSMU, University Hospital Named after Mikaelyan

² "HISTOGEN" Armenian-German Scientific-Practical Center of Pathology

Received: 17.12.2024, reviewed: 15.01.2025, accepted: 23.04.2025

Keywords: AL amyloidosis, multiple myeloma, Crohn's disease.

Primary or light chain (AL) amyloidosis, immunoglobulin light chain amyloidosis is the most common type of systemic amyloidosis, accounting for approximately 70% of all systemic amyloidosis [3]. AL amyloidosis happens when free light chains of immunoglobulins are excessively produced by clonal malignant plasma cells. AL amyloidosis is rapidly progressive, and it is still diagnosed late. The disease remains diagnostically and therapeutically challenging for clinicians across practicing settings. It can occur alone, or in association with other plasma cell dyscrasias and lymphoproliferative disorders. Up to 10-15% of patients of multiple myeloma (MM) patients develop AL amyloidosis. Due to its diverse nonspecific symptoms, diagnosing AL amyloidosis associated with multiple myeloma can be challenging (demanding) and lead to a diagnostic delay. This case refers to a patient with AL amyloidosis, associated with multiple myeloma, who exhibited clinical symptoms, laboratory and imaging findings of gastrointestinal tract lesions, similar to those observed in Crohn's disease. The knowledge of the clinical picture of AL amyloidosis and the morphological examination of the affected organ is of great importance for making an accurate diagnosis.

Case presentation

We present a case of a 73-year-old woman, who presented to the clinic in January of 2023 complaining of fatigue, swelling of the lower limbs, diarrhea, nausea, vomiting, pruritus and weight loss (about 15 kg in 6 months). The onset of symptoms started in June 2022, while fatigue, swelling of the lower limbs and diarrhea

commenced in December of the same year. Previously the patient consulted a gastroenterologist regarding the diarrhea and was prescribed medication, which proved effective solely for managing the diarrhea. A whole-body CT scan detected characteristic changes of atypical viral pneumonia caused by COVID-19, cardiomegaly (cardio-pulmonary relation 0.60), hepatomegaly (craniocaudal dimension 19.5cm), and no visible destructive changes in the involved bones. Laboratory findings included albumin 16.86 g/l, total protein 76.2 g/l, creatinine 72 umol/L, prothrombin time 20.3, INR 1.57, proteinuria 3g/day. Dexamethasone treatment was started. Taking into account clinical laboratory findings, the patient was referred to a hematologist. The hematologist concluded that there were no hematological pathologies present. Considering the presence of nephrotic syndrome, the patient was referred to a nephrologist and admitted to our department for inpatient care. However no proteinuria was detected in the subsequent urine examination. Taking into consideration hypoalbuminemia (16.86 g/l), anemia (HGB – 105 g/l), coagulopathy (PT – 37.2, INR – 2.98), it was imperative to rule out malabsorption syndrome, the reason of which could be a number of gastrointestinal diseases, such as Crohn's disease, celiac disease and many other. Beforehand, the patient underwent a consultation with an infection disease specialist to rule out intestinal infections: bacteriological examination of feces for All complex, Clostridium difficile A and B toxins were negative. On the other hand, considering the hepatomegaly detected by CT scan, the echocardiographic findings: concentric hypertrophy of the myocardium, LVEF 12.2 mm, AF – 50%(in the case of the absence of arterial hypertension in the anamnesis), the inappropriate relationship between blood proteins alb – 15.73g/l, total protein -65.1g/l, hypercalcemia: Ca – 2.78 mmol/l, there was a suspicion of systemic AL amyloidosis in the framework of multiple myeloma, which could also explain the absence of protein in the patient's urine during our examination, because the presence of light chains is not always detect-

* ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

A.Kh. Simonyan

YSMU, University Hospital Named after Mikaelyan

Address: RA, Yerevan, 9 E. Hasratyan St

E-mail: arminsimonyan@rambler.ru

Tel.: (+374) 77 76 20 48

ed. During hospitalization, the patient experienced multiple episodes of orthostatic hypotension accompanied by a decrease in arterial pressure down to 70/40 mmHg. After treated with albumin, vitamin K, fresh frozen plasma, amiodarone hydrochloride, the patient's condition stabilized to some extent, allowing for the performance of esophagogastroduodenoscopy (EGD) and colonoscopy. Endoscopic findings included ulcer of stomach, atrophic gastritis, erosive duodenitis, ulcers in the terminal part of ileus and Bauhin's valve. In total, 12 biopsy samples were obtained from various affected lesions of the gastrointestinal tract. Amyloid deposition was identified in all tissue specimens, and immunohistological examination revealed AL type amyloidosis. Blood serum protein electrophoresis indicated M gradient of 17 g/l, according to immunofixation, due to the secretion of IgA lambda monoclonal proteins. According to urine protein electrophoresis, 1.18 g of protein is represented by light chains. A bone marrow aspiration was performed to confirm the final diagnosis and a 40% cell population with a phenotype characteristic of neoplastic monoclonal plasmatic cells was isolated. Therefore, following confirmation of multiple myeloma and systemic AL amyloidosis, primarily affecting the heart, liver, and gastrointestinal tract, the patient was referred to the hematology clinic for ongoing management and treatment.

Discussion

AL amyloidosis is a manifestation of plasma cell dyscrasia, characterized by clonal production of amyloidogenic light chains of immunoglobulins by plasma cells. There are primary (idiopathic) amyloidosis, amyloidosis in multiple myeloma, and B-cell tumors (Waldstrom's disease and other monoclonal gammopathies). AL amyloidosis develops in 10-15% of patients with Multiple Myeloma (MM) [4]. MM is characterized by the malignant overgrowth of plasma cells that generate monoclonal immunoglobulin. Both diseases share highly comparable mechanisms. AL amyloidosis is detected annually with a frequency of 8-12:1000000 of the population, occurring on average twice as often in men than in women [6]. The average age of patients is over 40 years old [9]. In the case of AL amyloidosis, all organs except the central nervous system can be involved in the pathological process. The heart (cardiomegaly, thickening of cavity walls, restrictive cardiomyopathy, diastolic dysfunction), the nervous system (peripheral, autonomic neuropathy), the skin (periorbital ecchymoses, "Water bear's eyes", petechiae, purpuras, skin hemorrhages, wax shields), joints and mus-

cles (muscle atrophy, outwardly false hypertrophy 'Soldier's shoulders syndrome, carpal tunnel syndrome), the respiratory system (cough, hiccups, bleeding, hoarseness, recurrent cases of pneumonia, fibrosing alveolitis, respiratory deficiency) are affected in the case of AL amyloidosis. Bleeding may be observed, including bladder bleeding, caused both by changes in the vascular wall and by a disorder of the coagulation system, primarily by a deficiency of factor X, which binds to amyloid [5]. Most likely the gastrointestinal system is also affected (hepatomegaly, splenomegaly, dysphagia, nausea, diarrhea or constipation, weight loss, loss of appetite, early saturation, achalasia of the cardiac segment, macroglossia, steatorrhea). At the same time, the clinical manifestations of gastrointestinal amyloidosis can imitate diseases such as inflammatory bowel disease, malignant neoplasms, ischemic colitis, and collagenous colitis [2, 7]. Endoscopic manifestations of amyloidosis of the gastrointestinal tract are also varied and nonspecific. Erosions, ulcerations, a granularity of the mucosa, polyps, thickening of the folds of the stomach, submucosal hematomas, and petechial elements can be detected on the mucous membranes. Possible complications include colonic dilatation, pseudo-obstruction, stricture, rectal bleeding, volvulus, and perforation [1]. Our patient had diarrhea, weight loss, nausea, and laboratory abnormalities characteristic of malabsorption syndrome - hypoalbuminemia, anemia, coagulopathy as well. The endoscopic picture resembled a lesion characteristic of Crohn's disease. We also discussed the diagnosis of AL amyloidosis (primary or as part of myeloma), taking into account the combination of such manifestations as cardiac damage of the type of restrictive cardiomyopathy, orthostatic hypotension, hepatomegaly, hypocoagulation. The discrepancy between the amount of total protein and blood albumin suggested excess synthesis of paraprotein. The morphological examination of tissues revealed amyloidosis, its further typing and bone marrow examination made it possible to establish AL amyloidosis within the framework of myeloma.

Conclusion

This clinical case illustrates the difficulties of diagnosing AL amyloidosis in clinical practice due to its varied nonspecific symptoms. Demonstrating a multidisciplinary approach is crucial, given instances where the underlying cause of suspected malabsorption syndrome may not be solely gastrointestinal, but systemic in nature. Making a diagnosis requires not only knowledge of the clinical picture and an understanding of the pathogenesis of AL

amyloidosis but also the availability of certain diagnostic capabilities. Only timely and high-quality examination (morphological, immunological, and immunochemical) makes it possible to make a diagnosis as early as possible and to improve the prognosis of this potentially serious disease.

Conflict of interest

None declared.

REFERENCES

1. Alcalde-Vargas A., Leo-Carnerero E., RojasMercedes N. et al. Correlation between location of amyloid deposits and endoscopic and clinical manifestations in symptomatic gastrointestinal amyloidosis. Rev. Esp. Enferm. Dig., 2015; 107(1):49-51
2. Chen J.-H., Lai S.-J., Tsai P.-P. et al. Localized amyloidosis mimicking carcinoma of the colon. AJR Am. J. Roentgenol., 2002; 179:536-537. DOI: 10.2214/ajr.179.2.1790536
3. Iuliana Vaxman, Morie Gertz. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. Acta Haematol., 2019; 141(2):93-106. doi: 10.1159/000495455. Epub 2019 Jan 16
4. Kurusu A., Yamada T., Yamaji K., Nishitani M., Tashiro K., Maeda K. et al. A case of primary immunoglobulin light chain amyloidosis with a delayed appearance of Bence Jones protein in urine // Nephrology, 2004, v. 9, № 3. pp. 122-125
5. Palladini G., Milani P., Merlini G.. Management of AL Amyloidosis in 2020. Blood. 2020; 3;136(23):2620-2627
6. Quock T.P., Yan T., Chang E. et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. Blood Adv., 2018; 2:1046-1053
7. Rives S., Pera M., Rosifol L. et al. Primary systemic amyloidosis presenting as a colonic stricture: successful treatment with left hemicolectomy followed by autologous hematopoietic stem-cell transplantation. Dis. Colon. Rectum, 2002;45(9):1263-1266. DOI: 10.1007/s10350-004-6403-x
8. Rosenzweig M., Landau H. Light chain (AL) amyloidosis: update on diagnosis and management. J. Hematol. Oncol., 2011;4(1): 47. - PMC - PubMed
9. Sen S., Sarsik B. A proposed histopathologic classification, scoring, and grading system for renal amyloidosis: standardization of renal amyloid biopsy report. Arch Pathol. Lab. Med., 2010; 134(4):532-44

ԱՍՓՈՓՈՒՄ

AL ԱՄԻԼՈՒԴՈՅ ԲԱԶՄԱԿԻ ՄԻԵԼՈՍԱՅԻ ՇՐՋԱՆԱԿՈՒՄ ԿՐՈՆԻ ԴԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԿԱՍԿԱԾՈՎ ԲՈՒԺԱՌՈՒԻ ԴԵՊՈՒՄ

Միսոնյան Ա.Խ.¹, Հարությունյան Ա.Ս.¹, Մկրտչյան Ա.Ա.¹, Բարդասարյան Է.Գ.¹, Մխիթարյան Ա.Գ.², Փամբուխյան Ա.Ա.¹, Հարությունյան Է.Ա.¹, Չևրդյան Չ.Տ.¹

1. ԵՊԲՀ Միքայելյանի անվան համալսարանական հիվանդանոց
2. «ՀԻՍՏՈԶԵՆ» Պայթուղիայի հայ-գերմանական գիտազործնական կենտրոն

Բանալի բառեր՝ AL ամիլոիդոզ, բազմակի միելոմա, Կրոնի հիվանդություն:

AL ամիլոիդոզը (AL-A) հիվանդություն է, որը զարգանում է պլազմատիկ կամ լիմֆոպլազմոցիտար ուռուցքի արդյունքում, որի դեպքում պլազմատիկ բջիջները (ավելի հազվադեպ B լիմֆոցիտները) արտադրում են իմունոգլոբուլինների մոնոկլոնալ ազատ, թեթև շղթաներ, որոնք՝ որպես ամիլոիդի մաս, կուտակվում են տարբեր օրգաններում՝ առաջացնելով դրանց դիսֆունկցիա: Թիրախ օրգաններում ամիլոիդի կուտակումը (սիրտ, երիկամներ, լյարդ, ստամոքսաղիքային ուղի, ծայրամասային և վեգետատիվ նյարդային համակարգ, փափուկ հյուսվածքներ) ուղեկցվում է օրգանների և հյուսվածքների վրա ուղղակի և անուղղակի ցիտոտոքսիկ ազդեցությամբ: AL-A-ի ստամոքս աղիքային դրսևորումները ներառում են լյարդի վնասումը, ստամոքսաղիքային արյունահոսությունը, բարակ և կամ հաստ աղիքի կեղծ օբստրուկցիան, պոլիպանման, դիվերտիկուլոզի, ուռուցքանման գոյացությունների առաջացումը, մալպարոբեցիան, ստամոքսաղիքային ուղու խանգարումը, սպիտակուց կորցնող գաստրոպաթիան: Ամիլոիդոզի կլինիկական դրսևորումները կարող են լինել բազմազան և ոչ այնքան սպեցիֆիկ, որի պատճառով բժիշկները դժվարանում են ախտորոշել:

Կլինիկական դեպք

Ներկայացվել է 73-ամյա կին բուժառուի կլինիկական դեպքը՝ հոգնածության, ստորին վերջույթների այտուցվածության, փորլուծության, սրտխառնոցի, փսխման և բորի ախտանիշներով: Հետագա հետազոտությունների արդյունքում հայտնաբերվել են հեպատոմեգալիա, կարդիոմեգալիա, հիպոալբումինեմիա, անեմիա, կոագուլոպաթիա և հիպերկալցեմիա: Ձեռնարկվել է համընդհանուր ախտորոշիչ մոտեցում՝ ստամոքսաղիքային հնարավոր հիվանդությունները և ամիլոիդոզը ուսումնասիրելու համար, հատկապես բազմակի միելոմայի շրջանակում: Էզոֆագոգաստրոդուոդենոսկոպիայով և կոլոնոսկոպիայով՝ բիոպսիայի բազմաթիվ նմուշներով, հայտնաբերվեցին ամիլոիդային կուտակումներ բոլոր նմուշներում՝ հաստատելով AL ամիլոիդոզ ախտորոշումը: Ուկրածուծի ասպիրացիայով այնուհետև հաստատվեց վերջնական ախտորոշումը:

Եզրակացություն

Այս կլինիկական դեպքն ընդգծում է մանրակրկիտ ախտորոշման կարևորությունը բարդ ախտաբանությունների դեպքում, ինչպիսին է AL ամիլոիդոզը բազմակի միելոմայի շրջանակում:

РЕЗЮМЕ

AL-АМИЛОИДОЗ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ У ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА БОЛЕЗНЬ КРОНА

Симонян А.Х.¹, Арутюнян А.С.¹, Мкртчян А.А.¹, Багдасарян Э.Г.¹, Мхитарян А.Г.², Памбухчян А.А.¹, Арутюнян Э.А.¹, Джндоян З.Т.¹

¹ ЕГМУ, Университетская больница им. Микаеляна

² Армяно-немецкий научно-практический центр патологии «Гистоджен»

Ключевые слова: AL-амилоидоз, множественная миелома, болезнь Крона.

AL-амилоидоз (AL-A) — заболевание, развивающееся вследствие плазматической или лимфоплазмочитарной опухоли, при которой плазматические клетки (реже В-лимфоциты) продуцируют моноклональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов, которые в составе амилоида откладываются в разных органах, вызывая их дисфункцию. Отложение амилоида в органах-мишенях (сердце, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, периферическая и вегетативная нервная система, мягкие ткани) сопровождается прямым и косвенным цитотоксическим действием на органы и ткани. Гастроинтестинальные проявления AL-A включают поражение печени, желудочно-кишечное кровотечение, псевдообструкцию тонкой и/или толстой кишки, появление полиповидных, дивертикулоидных, опухолевидных образований, мальабсорбцию, расстройство желудочно-кишечного тракта, гастропатию с потерей белка. Клинические проявления и результаты визуализации амилоидоза могут быть разнообразными и не очень специфичными, из-за чего у врачей возникают трудности с постановкой диагноза.

Клинический случай

Представлен отчет о клиническом случае 73-летней пациентки с симптомами усталости, отеков нижних конечностей, диареи, тошноты, рвоты и зуда. При дальнейшем обследовании были выявлены гепатомегалия, кардиомегалия, гипоальбуминемия, анемия, коагулопатия и гиперкальциемия. Был применен комплексный диагностический подход для исследования потенциальных желудочно-кишечных заболеваний и амилоидоза, особенно в контексте множественной миеломы. Эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия с несколькими образцами биопсии выявили отложения амилоида во всех образцах, что подтвердило диагноз AL-A. Последующая аспирация костного мозга дополнительно подтвердила окончательный диагноз.

Заключение

Этот случай подчеркивает важность тщательной диагностической оценки при выявлении сложных патологических процессов, таких как AL-A, в условиях множественной миеломы.