

## BETA-2 MICROGLOBULIN VE AMILOIDOSIS

### BETA 2 MICROGLOBULIN AND AMYLOIDOSIS

Dr. Emel Akođlu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nefroloji Bilim Dalı, İSTANBUL

Uzun süredir dializde olan hastalarda Amiloidosis bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalarda *Karpal Tünel Sendromu, atralji, destrüktif artropati, kemik kistleri, patolojik kırıklar ve subkütan tümörler* şeklinde belirtilerle karşımıza çıkmaktadır. Bu tip belirtiler daha ziyade 10 yılı aşan bir süreden beri hemodiyalizde olan hasta gruplarında görülmekle beraber bilhassa son yıllarda CAPD (1) tedavisi yapılmakta olan vakalarda ve hatta dialize başlanmadan önceki dönemde uzun süredir KBY (2) nedeni ile takip edilmekte olanlarda da bildirilmeye başlanmıştır. Bu nedenle olayın kronik hemodializden dolayı değil de uzun süre kronik böbrek yetmezliği ile birlikte olan bir yaşama bağlı olduğu düşünceleri de belirtmeye başlamıştır, ilk yıllarda hastalık Dialize Bağlı Amiloidosis olarak isimlendirilmesine rağmen son yıllarda bu düşünce değişmiş ve Üremiye Bağlı Amiloidosis (Uremia Associated Amyloidosis), Beta 2-m'ye bağlı Amiloidosis olarak anılmaya başlanmıştır.

Ük defa 1980'de Assenat ve ark. Carpal tünel sendromlu bir hastanın tendonunun sinovyasında Amiloid infiltrasyonu olduğunu göstermiştir. Charra ve ark. Karpal tünel sendromu ile birlikte omuz ağrısı ve sertliği sendromlarının o bölgelerde Amiloid birikimine bağlı olduğunu göstermişlerdir. Bu belirtilerin gelişmesinde en önemli faktörün dializ süresi olduğu ve Amiloid proteini içindeki maddenin de p2 mikroglobulin olduğu uzun süredir bilinmektedir.

Semptomlar dialize başladıktan genellikle 5 yıl sonra ortaya çıkmakta ve 15 yıldan fazla dializde olan hastaların % 80-100'ünde bulunmaktadır. İdiopatik karpal tünel sendromlu hastalardan bazı farklılıkları bulunmaktadır. İdiopatik olan daha ziyade 40 yaşının üstündeki bayanlarda ve en çok kullanılan elde oluşmaktadır. Bilekte median sinirdeki kompresyona bağlı olarak devamlı veya zaman zaman olan ağrı ve/veya uyuşukluk, karıncalanma (bilhassa ilk 3 parmakta hissedilir) olur. Bu şikayetler tipik olarak geceleri artar. Fizik muayenede bu belirtilerde aşın ekstansiyon veya fleksiyon ile artma olduğu görülür. Fizik muayenede bilek aşırı derecede bir dakika müddetle fleksiyona

zorlanacak olursa hastada ağrı olur (Phalen İşareti) veya CT seviyesinde median sinire perküsyon yapılacak olursa (Tinel belirtisi) hasta ağrı hissedebilir, ileri vakalarda tenar adele atrofileri ve parmakların retraksiyonu görülür. Erken vakalarda EMG tanıda yararlıdır. Tedavide cerrahi eksizyon gerekli olup, vakaların 2/3'ünde çıkarılan materyelin dense fibröz doku ile birlikte P2 m içerdiği tesbit edilmektedir. Bazen senelerce sonra tekrar cerrahi müdahale gerekebilir.

Beta 2m'in kartilajda, kapsülde ve sinovya deponlanması sonucunda artralji şikayetleri olur. Bu şikayetler daha çok omuz, diz ve kalça eklemine ve bazende vertebrada olur. Ultrasonografide eklemlerin tendonunda (bilhassa Supraspinatusta) kalınlaşma tespit edilir. Amiloid maddesinin herniasyonu ile kartilaj yırtılır veya tendonların içine amiloidin geçmesi ile erozyonlar olarak kemiklerde kist oluşumu görülür. Bazen bilhassa femur boynundaki kistin büyümesi sonucunda kırıklar oluşabilir. Omuzdaki ağrının bilhassa geceleri hareketin az olduğu zamanlarda ve dializ esnasında olduğu görülmektedir. Ağrı hareketle ve gerilme ile azalır. Bu bulguları ile diğer tip harab edici artritlerden ayrılır. Halbuki harabiyet yapan (destrüktif) artritlerde artropati omurgada bilhassa servikal vertebralarda olduğu halde amiloidosis sonucu gelişen destrüktif artropati intervertebral disklerde olur. Kompresyon kırıkları ve dislokasyonlar spinal travma sonucu oluşabilir ve sonuçta parapleji gelişebilir. Genellikle artropatiyi subkondral kemik kistleri oluşması takip eder, bunlar bilhassa dizlerde, omuzda, karpal ve metakarpal kemiklerde olmaktadır. Esas olarak S2 mikroglobulin içeren subkütan tümörler popliteal fossada, gluteal bölgede ve vaginada tarif edilmiştir. Chazot ve arkadaşları 10 yıldan daha fazla süredir dializde olanların % 33'ünde fonksiyon dışı tendonların bulunduğunu ve 15 yıldan daha fazla süredir dializ olan kişilerde % 15'inde tetik parmak olduğunu göstermişlerdir.

Yaşın üremiye bağlı Amiloid oluşmasında (52-60 yaş) önemli bir faktör olduğu Zingraff ve ark. tarafından gösterilmiştir (2). Aynı çalışmada Femur boynundaki kalınlıkla diyaliz süresi arasında da bir ilişki ol-

duđu da vurgulanmaktadır.

## B2 MİKROGLOBULİN

Plazmanın normal yapısında bulunan bu maddenin normal plazma konsantrasyonu 1.1-2.7 mg/l olup, molekül ağırlığı 11800 daltondur. İntakt monomer olarak dolaşımında bulunur, diyaliz hastalarında sinovial sıvıda dimer veya polimer olarak bulunmaktadır. Hemen hemen bütün hücrelerin yüzeyinde Class I antijenlerinin major histokompatibilite kompleksinin hafif zincirin devamlı bir parçası olarak bulunmaktadır. Normal şartlarda günde 150-200 mg civarında yapılır ve % 97'si böbreklerle atılır. Glomerülden filtre edilen  $\$2$  m bir kısmı proksimal tüp epitel hücreleri tarafından alınarak metabolize edilir.

P2 mikroglobulin inflamatuvar hastalığı olanlar, Karaciğer veya malign hastalığı, bilhassa Multipl Myeloma, B hücreli Lenfoma ve Kronik Lenfositik Lösemisi olanlarda belirgin miktarda artmaktadır. KBY hastalarında GRFdeki düşme derecesi ile  $\$2$  mikroglobulinin kanda birikmesi arasında belirgin bir ilişki vardır. Ultrasonografi yardımı ile yapılmakta olan klinik çalışmalarda gösterilmiştir ki supraspinatus tendonundaki kalınlık ile femur boynunun kapsülündeki kalınlık dializ süresi ile artmaktadır. Kalça eklemindeki sinovyanın kalınlığı ile dializ süresi, artropatinin derecesi ve amiloid birikiminin arttığı Tassinde yapılan bir çalışmada (3) gösterilmiştir. Jadoul ve ark. yaptığı otopsi çalışmalarında 7 yıl süre ile dializde olan hastaların % 100'ünde p2 mikroglobulin birikime bağlı Amiloidosis olduğunu göstermişlerdir, en erken vaka 19 aydır dializde olan bir hastadır (4). Servikal diskin lumbar diske nazaran daha fazla etkilenebileceği de aynı yayında belirtilmiştir. Ayrıca hastalarda amiloidozis olmasına rağmen % 50 vaka asemptomatik olabilmektedir.

Daha önemli bir nokta da bu tip amiloidozisin hiç dialize alınmamış olan KBY hasta grubunda da görülmeye başlanmasıdır (2). Zingraff ve ark. 69 yaşındaki bir bayan hastada Amiloidosis olduğunu tesbit etmişler, bir başka raporda da 55 yaşındaki kronik glomerülonefriti olan hastada kalvikular kistin  $\$2$  m içerdiği tesbit edilmiştir. GFR'nin düşmesi ile birlikte kanda p2 m birikmeye başlar. GRF genellikle 15 ml/dk altına indiği zaman kan seviyesi 20 mg/l civarındadır.

## Dializin $\$2$ mikroglobulin üzerine etkisi

Üremik bir hastanın dialize başlandığı esnada plazma  $\$2$  m seviyesi normal renal fonksiyonu olan bir kişiye göre 10-30 misli yüksektir. Dializ tedavileri esnasında da kan seviyesi yükselerek bir müddet sonra bu değer normalin 30-60 misli kadar yüksek değerlerde olacak şekilde devam eder. Böbrek dışı bir atılım yolu olmadığı için normal kişilerdeki gibi aynı miktarda günlük P2 m yapılmaya devam eder. Dializ hastalarındaki değer 25-35 mg/l olup, günlük yapım miktarı dializ ile atılamazsa dokularda, bilhassa tendonların sinovyasında ve eklemlerde birikir.

Dializin  $\$2$  m üzerine etkisi komplekstir. Hemodializ esnasında hücre yüzeyinden  $\$2$  m salınımı artarak plazma değerinin yükselmesine neden olur. Biokompatibl olmayan membranların monositlerin aktivasyonu sonucunda  $\$2$  m yapımını stimüle ettiği bildirilmiş olmasına rağmen yapılmış olan çok sayıdaki araştırmalarda membranların P2 m yapımı üzerine direkt etkisi olmadığı anlaşılmıştır. Bu esnada proteolitik enzimlerin aktivasyonu ve serbest oksijen radikallerinin yapımının artması sonucunda dokulardaki birikim daha fazla olmaktadır. Bazı dializ membranları tarafından  $\$2$  m absorbe edildiği bazıları tarafından da temizlendiği ve hatta bazı membranlarında yapımını stimüle ettiğine dair yayınlar mevcuttur. Low-flux membranlarla (Cuprofan, Hemofan, Selluloz Acetat ve Polisulfon) dializ esnasında genellikle P2 m'de artma olmaktadır. Bu işlem membranın biokompatibilitesi ile alakalı olmamaktadır (5, 6). Plazma  $\$2$  m konsantrasyonundaki bu belirgin artma ultrafiltrasyonla alınan ekstrasellüler sıvı miktarı düzeltilerek plazma  $\$2$  m değeri hesaplanacak olursa belirgin bir artma olmadığı görülmektedir (7). Biokompatibl membranların molekül ağırlığı küçük ve orta büyüklükteki proteinleri (anafilotoksin C3a, C5a, interlökün-1 ve P2 m) temizleme kapasitesi oldukça fazla olmasına rağmen muhtemelen aynı zamanda bu maddelerin yapımının stimüle edilmesi ile dializ sonunda kan seviyelerinin yeniden arttığı görülmektedir (5).

Membranlar  $\$2$  m'i iki yolla vücuttan temizlemektedirler. Membranların porları sayesinde dolaşımında bulunan  $\$2$  m dializata geçmektedir, bu işlemde dializ süresi ve membranın yapısı yani porlarının büyüklüğü önemlidir. High Flux membranların bu özellikleri vardır, ikinci yolda ise membranın yapısına bağlı olarak p2 m membran tarafından absorbe edilmektedir. Bu işlem daha ziyade membranın elektostatik özelliğine

bağlıdır ve genellikle dialize başlandıktan sonra ilk 15 dakika içinde P2 m'in absorbe edilmesi ile olmaktadır. Bundan sonra ise membran daha fazla P2 m'i absorbe edememekte ve bazı membranların porlarının büyüklüğü ile orantılı olarak filtrata  $\$2$  m geçmektedir. Polisulfon membranlardan High Flux (PS 60) olanlarda absorpsiyon en fazladır. PS -6 (low flux) olanla ise absorpsiyon olmamaktadır, aynen cuprofan membran özelliğine sahiptir (6). Dializ öncesi P2 m miktarı hastanın rezidüel renal fonksiyonu ile çok yakından alakalıdır.

32 m absorpsiyonu en çok AN69 (7) ve Polisulfon High Flux (PS-60) membranlarla olmaktadır. Cuprofan membranın absorbe etme özelliği yoktur,  $\$2$  m'in transmembran transferi high-flux membranlarda en fazladır. High Flux PS-60, AN69 membranlar, Low Flux polisulfon (PS-6), polikarbon ve diğer rejenerer sellüloz - membranlara göre daha fazla miktarda P2 m'i süzerler. Ortalama bu membranlar ile bir dializ seansı esnasında 50-250 mg  $\$2$  m dolaşımdan atılır. Günlük yapım 180-360 mg arasında olup, haftalık 1300-2100 mg vücutta birikmektedir. Yapım miktarı kişiye ve dializata göre değişir. Her gün AN69 ile hemofiltrasyon yapılsa bile dolaşımdan alınabilen total miktar en fazla 1000 mg/haftada olmaktadır. Yani hangi dializ metodu kullanılırsa kullanılsın rezidüel renal fonksiyon yok ise  $f > 2$  m vücutta birikmesi kaçınılmazdır (8). Muhtemelen  $f > 2$  m amiloidosisin oluşmasında lokal faktörler de oldukça önemlidir.

Gerçi dializ membranlarının in-vitro olarak  $f > 2$  m yapımını stimüle etmediğini ve hatta inhibe ettiğini bildiren yazılar da vardır (9). Dializ sıvısının bakteriyel kontaminasyonu sonucunda endotoksin parçacıklarının dializ membranından geçerek  $\$2$  m sentezini stimüle ettiğini -gösteren yayınlar bulunmaktadır. Knudsen ve ark. endotoksinin stimüle edici etkisi ile makrofajlar tarafından  $\$2$  m yapımı olduğunu bildirmişlerdir (10).  $\$2$  m sentezi arttıran bazı maddeler vardır. Bunlar proinflatuar ajanlar (Lipopolisakkaritler, sitokinler, Tümör nekrozis faktör-a, interlökin-2,  $\gamma$  interferon ve interlökin-l'dir. Baz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada pirogen olmayan dializat ile yapılan dializlerde amiloid insidansının düşük olduğu tesbit edilmiştir (11). Cuprofan ile yapılan dializlerde eğer pirogen olmayan dializat ile dializ yapılacak olursa pedia-**liz** p2 m değeri % 50 düşük değerde bulunmaktadır. Ultrapür dializat amiloidin oluşumunu geciktirmektedir. Enteresandır ki peritoneal membran biokompatibl olmasına rağmen amiloid oluşumunu engellemektedir.

Benz ve ark. Tielemans ve ark. CAPD ile tedavi edilmekte olan hastalarda da amiloidosisin görüldüğünü bildirmişlerdir. CAPD hastalarında P2 m değeri sadece biraz daha düşük bulunmaktadır (12-13).

Uzun süreli high-flux membranların kullanılması bile P2 m serum konsantrasyonunu sağlıklı kişilerdeki seviyeye düşürmemektedir. Dializ seansı esnasında plazma p<sup>2</sup> m seviyesindeki belirgin düşme elde edilmesine rağmen predializ kan seviyeleri yüksek seviyede devam etmektedir. Proteine geçirgen olan membranlarında uzun vadede p2 m üzerine olumlu bir etkisi bulunmamaktadır. Genellikle 10 yıldır dializde olan hastaların hemen hemen hepsinde değişik boyutlarda Amiloidosis oluşmaktadır (14). Hastalara transplant yapıldıktan sonrada amiloidosiste azalma olmamaktadır ama olay daha fazla ilerlememektedir (15).

### Hastalardaki risk faktörleri

*Amiloidosis gelişimindeki predispozan faktörler şunlardır.*

- \* Üreminin süresi
- \* Dializ süresi (10 yıldır dializde olmak)
- \* Hastanın yaşı (>50 yaş)
- \* Kullanılan membranın cinsi  
(Biokompatibl membran kullanılmaması ?)
- \* Dializatın yapısı (Pirogen içermesi)

### Beta 2-ni Amiloidosis tanısı

Tanı doku biopsisi ile konur. Amiloidozis tanısında rutin olarak kullanılan biopsi yerleri rektum, cilt, sinovium, kemik ve karın cilt altı yağ dokusudur. Rektal ve karın cilt altı yağ dokusu biopsisi ile bu tip amiloidoziste tanı koymak zordur (16). Sinovial sıvı aspirasyonunu en sıklıkla tanı koyduran biopsi şeklidir (17). Dolayısıyla tutulmuş olan eklem sinoviumdan biopsi olarak pozitif sonuç alma şansını arttırmış oluruz. Bu biopsi için omuz eklemi en kolay yerdir.

Floeg ve ark. <sup>131</sup>I işaretli *fi2-m* kullanılarak nükleer tıbbin noninvazif metotları ile erken tanı koyma yolu olduğunu bildirmişlerdir (18). Amiloid P komponentide radyoaktif olarak işaretlemek suretiyle tanı kullanılmaktadır. Fakat bu test p2-m için spesifik olmayıp diğer amiloidler içinde pozitif sonuç vermektedir. P komponentinin omuz ve kalça eklemesindeki amiloidi göstermekte spesifik olmadığı anlaşılmıştır.

Tedavi : Tedavide oldukça etkili geçirgen membranlar kullanılarak Hemofiltrasyon yapılarak kan p2-m seviyesi düşürülmeye çalışılmaktadır. Canaud ve ark. 3 saat süren bir hemofiltrasyon sonucunda 140 mg P2-m'in alınabileceğini göstermişler ve 6 gün devamlı olarak yapılan HF ile kan seviyesini ortalama 30 mg/dl'den 25 mg/dl düşürmüşlerdir, ama tüm çabalara rağmen hiç bir zaman 20 mg/dl altında bir değer elde edilememektedir. Aynı araştırmacılar bir HF işlemi esnasında % 50 kadar p2-m de düşme temin edilebilmesine rağmen rebound fenomeni nedeni ile ikinci dializ başlangıcında kan seviyesinin yeniden yükseldiğini belirtmektedirler (19).

Böbrek nakli yapıldıktan sonra amiloidosiste ilerleme olmamakta fakat birikmiş olan amiloidin dokularda azaldığıda gösterilmemektedir. Gerçi transplantasyonu takiben eklem ağrılarında belirgin derecede azalma olmaktadır. Bu durumda yüksek doz steroidin de rolü olduğu şüphesizdir. Gerçi zaman ilerledikçe steroid kesilmesine rağmen ağrı tekrarlamamaktadır. Eğer kemik kistleri mevcutsa bu lezyonlarda transplantasyondan sonra gerileme olmamaktadır.

Semptomatik hastalarda karpal tünel sendromuna bağlı median sinir basısı cerrahi olarak azaltılabilir, omuzdaki oracoacromial ligamente müdahale edilebilir. 0.1 mg/kg verilen steroidin eklem ağrılarını azalttığı bildirilmektedir. (Ş2-m amiloidosinin en iyi tedavisi böbrek naklidir, çünkü fonksiyon gören bir böbrek sayesinde amiloidin ilerlemesi önlenmiş olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Jadoul M, Noel H, Van Ypersele de Strihou C. P2-m Amiloidosis in a patient treated exclusively by CAPD. *Am J Kidney Disease* 1990; 15: 86-88.
2. Zingraff J, Noel LM, Nardin T, Zins B, Driieke T. Ş1-Mikroglobulin amiloidosis in chronic renal failure. *New Engl J Med* 1990; 232: 1070-1071.
3. Calemard E, Charra B, Terrat JC et al. Hip's synovial thickness and late dialysis arthropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 726.
4. Ohahi K, Hara M, Kawai R, et al. Cervical discs are more susceptible to beta 2 microglobulin amyloid deposition in the vertebral column. *Kidney Int.* 1992; 41: 1646-1652.

5. Zingraff J, Druce T. Can Nephrologist prevent dialysis related amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 1-11.
6. Taraba I, Pokier K, Mako J. Biocompatibility study on cuprophane and polysulphone dialysers. *Nephro Dial Transplant Suppl.* 3,1991, 22-25.
7. Lornoy W, Becous I, Von Herrath D, Schafer K. Different handling of P2-m during hemodialysis and hemofiltration. *Nephron* 1988; 132-135.
8. Bergström J, Wehle B. No change in corrected P2-m concentration after Cuprophane hemodialysis *Lancet* 1987; 1: 628-629.
9. Paczek L, Schöfer R, Heidland A. Dialysis membranes inhibit in vitro release of Ş2-m from human lymphocytes. *Nephron* 1990; 56: 267-270.
10. Knudsen P, Leon J, Ng A, Shaldon S. Hemodialysis - related induction of 2-m and interleukin-1 and release by mononuclear phagocytes *Nephron* 1989; 53: 188-193.
11. Baz M, Durand C, Ragon A, Jaber K. Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs* 1984; 8: 306-309.
12. Banz R, Siegfried J, Teehan B. Carpal tunnel syndrome in dialysis patient. Comparison between continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis population. *Am J Kidney Disease* 1988; 11: 474-476.
13. Tielemans C, Dratwa M, Bergmann P. Continuous ambulatory peritoneal dialysis vs hemodialysis: a lesser risk of amyloidosis ? *Neph. Dial. Trans* 1988; 3: 291-294.
14. Vienken J. Biocompatibility Monograph - EDNA-ER-CA 1993
15. Nelson SR, Sharpstone P, Kingswood JC. Does dialysis-associated amyloidosis resolve after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 369-370.
16. Davidson AM, Leeds UK. *Nephrol Dial Transplantation* 1995; 10 Supp; 48-51.
17. Munoz - Gomez J, Gomez Perez R, Sole-Argues M, Llopart-Buisan E. Synovial fluid examination for the diagnosis of synovial amyloidosis in patient with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 259-260.
18. Floege J, Burchet W, Brandis A et al. Imaging of Dialysis-related amyloidosis deposits with I-P2-m. *Kidney Int.* 1990; 38: 1169-1176.
19. Canaud B, Assonga A, Kerr P, Aznar R, Mion C, Failure of a daily haemofiltration programme using a highly permeable membrane to return P2-m concentration to normal in hemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 924-930.