

DİYALİZ AMİLOİDOZU VE BİLEK KANALI SENDROMU

DIALYSIS AMILOIDOSIS AND CARPAL TUNNEL SYNDROME

Kağan Güngör, Rezzan Ataman, Mehmet Rıza Altıparmak,
Süheyla Apaydın, Kamil Serdengeçti, Ekrem Ereğ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Hemodiyaliz (HD) ve Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD) tedavilerindeki iyileşmeler sonucunda diyaliz sürümleri uzayan Son Dönem Böbrek Yetersizliği (SDBY) hastalarında Diyaliz Amiloidozu (DA) ve neden olduğu başta Bilek Kanalı Sendromu (BKS) olmak üzere çeşitli nörolojik ve osteoartiküler yakınma ve bulgular sıklıkla karşımıza gelmektedir.

Bu çalışmada DA'unun en sık ve en önemli bulgusu olan BKS'unun sıklığının ve DA oluşumuna etki edebilecek çeşitli parametrelerin BKS'na etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla toplam 48 kronik diyaliz hastası (30 HD ve 18 SAPD) (19 kadın ve 29 erkek) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların tamamına EMG yapılarak toplam 18 hastada (% 37,5) BKS saptandı. Bu 48 hastanın tamamında BKS ile yaş, cinsiyet, BKS muayene bulgusu, artralji, artrit serum PTH, CRP ve ferritin seviyeleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Sonuç olarak BKS ile araştırılan parametreler arasından sadece ferritin ile arasında güçlü bir istatistiksel bağlantı olduğu ortaya çıktı, (p=0,02)

Anahtar Kelimeler: Diyaliz Amiloidozu, Bilek Kanalı Sendromu , Ferritin

GİRİŞ

BKS medyan sinirin karpal tünelden geçerken transvers karpal ligamentin altında sıkışması sonucu oluşan medyan sinirin inerve ettiği parmaklarda ağrı ve disestezi ile seyreden bir tuzak nöropatisi sendromudur. BKS sıklığının kronik diyaliz hastalarında arttığı 1975'de , BKS saptanan diyaliz hastalarının tendon ve sinovyumlarında amiloid birikimi olduğu 1980'de, saptanan bu amiloidin beta 2 mikroglobulin içerikli yeni bir amiloid tipi olduğu 1985'de gösterilmiştir (1-6).

SUMMARY

ESRD patients' expected survival increased with the amelioration of the quality of care in both long term HD and CAPD. Beta -2 microglobulin type dialysis amiloidosis and its clinical manifestations like osteo articular, norologic symptoms and signs and CTS are frequently seen in these patients especially those with longer dialysis durations.

In these study CTS which is the most important finding of DA, frequency and the associated parameters are evaluated.

The presence of CTS was evaluated by EMG in 48 patients (29 male, 19 female) undergoing chronic dialysis (30 HD, 18 CAPD) . The CTS was ascertained in 18 patients (37,5 %). The associations between CTS and patients age , sex , dialysis durations, arthritis, arthralgias, symptoms and signs of CTS, levels of serum ferritine CRP and intact PTH were evaluated in all patients.

As a cosequence about all of these parameters only serum ferritine levels had a strong statistically meaningful association with CTS. (p=0,02)

Key Words: Dialysis Amiloidosis, Carpal Tunnel Syndrome, Ferritine

BKS ve litik kemik lezyonları ile seyreden osteoartropati Beta-2 mikroglobulin (B2-M) tipi diyaliz amiloidozunun başlıca klinik bulgularıdır. BKS saptanan hastaların otopsi ve biyopsileri incelendiğinde neredeyse tamamında DA saptandığından DA tanısı için altın standart biyopsi olsa da BKS B2M tipi DA'unun en önemli indirekt bulgusu olarak kabul edilmiştir.(7-8)

Diyaliz süresi ile DA sıklığı artmaktadır, diyaliz süresi onbeş yılı aşan vakaların tamamı pratik olarak amiloid pozitif kabul edilir. B2M tipi DA özellikle

perinöral periartiküler dokularda birikmekle birlikte çok daha düşük oranlarda olsa da rektal mukoza, karaciğer,dalak, böbrek, prostat ve kan damarlarında da saptanmıştır. B2M tipi amiloidin en sık ve en kolay saptandığı yer sternoklaviküler eklem olup buradan yapılacak biyopsinin duyarlılığı % 97 olarak bildirilmiştir. (7-8)

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde izlenen toplam 48 kronik diyaliz hastası alındı.Bu hastaların 19'u kadın 29'u erkek olup ,18 tanesi SAPD ve 30 tanesi HD hastasıdır.HD hastalarının tamamında selülozik tip membran kullanılırken SAPD hastaları günde dört kez ikişer litre diyalizat kullanmaktaydı. Hastalaj yaş, cinsiyet, BKS'na ait semptom ve bulgular ile artrit ve artralji bakımından sorgulandı , serumda PTH , B2M , CRP ve ferritin seviyeleri ölçüldü . Hastaların tamamına aynı kişi tarafından standart şartlar altında Amerikan Elektromyografi ve Elektrodiagnoz Derneği'nin (AAEE) SDBY hastalarında BKS tanı kriterlerine uygun şekilde EMG yapıldı (13). Kullanılan EMG cihazı Nihon Kohden Neuropack 2' dir. Biyokimyasal parametrelerin tayininde kullanılan kitler ise aşağıda belirtilmiştir.

- B2M : Immulite B2M, DPC, USA
- İNTAKT PTH: İmmulite 2000 intakt PTH, DPC, USA
- FERRITIN : ELİSA ,Magia Diagnostic Merck, Germany
- CRP : N Latex CRP mono , Behring Germany.

BKS ile belirlenen bu kriterler arası ilişkiyi değerlendirmek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu hastalar daha sonra diyaliz süreleri ve diyaliz tiplerine göre de dört alt gruba ayrıldı. Birinci grupta HD süresi 5 yıldan kısa 15 hasta , ikinci grupta HD süresi 5 yıldan uzun 15 hasta , üçüncü grupta daha önce HD tedavisi ile izlenirken daha sonra SAPD'ye geçmiş 10 hasta ve dördüncü grupta ilk seçim olarak SAPD tedavisi gören 8 hasta yer aldı. Oluşturulan gruplar arası farkları incelemeye tek yönlü varyans analizi , gruplar içinde korelasyonları göstermek için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 48 hastanın yaş ortalaması: 43,35±13,31 yıl (range: 17-68), ortalama diyaliz süresi: 4,22±3,1 yıldır (range 1-13 yıl) . Bu 48 hastanın 18 tanesinde yani %37,5 sıklıkta BKS saptanmıştır. BKS saptanan ve saptanmayan hastaların demografik verileri ve incelenen parametreleri **Tablo 1**'de sunulmuştur.

Tablo 1'de yer alan parametreler incelendiğinde BKS saptanan ve saptanmayan iki grup arasında en önemli fark BKS saptanan hastalardaki belirgin yüksek ferritin değerleridir. Yapılan lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre ferritin BKS ile ilişkili tek parametre olarak saptanmıştır (P=0,02).

Diyaliz süresi kısa olan hastalarda % 36 sıklıkta (33 hastanın 12 tanesinde) BKS saptanmıştır. Hastalar diyaliz süresi, BKS sıklığı, BKS semptomları ve artalji ve artrit bakımından incelendiğinde diyaliz süresi kısa olan bir iki ve dördüncü gruplarda BKS sıklığı diyaliz süresi uzun olan grup iki kadar sızdır. Diyaliz süresi kısa olan hastalarda BKS ait semptom ve bulgulara oldukça düşük oranlardayken diyaliz süresi uzun olan hastalarda BKS ait semptom ve bulgular, artalji ve artrite sıklıkla rastlanmaktadır. Gruplar içinde sadece grup ikide BKS ile BKS ait semptom ve bulgular, artalji ve artrit arasında korelasyon vardır (rs=0,73 ve p=0,02). Gruplar diyaliz süreleri, BKS sıklıkları BKS semptom ve bulguları, artralji ve artrit bakımından **Tablo 2**'de incelenmiştir.

Gruplar incelenen parametreler açısından tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılırsa gruplar arasında incelenen parametreler bakımından istatistiksel fark yoktur. Hastaların tamamında B2M kan seviyeleri yüksek olduğundan ve B2M kan seviye yükselmesi ile DA sıklığı artmadığından bu parametre istatistiki değerlendirmeye alınmadı ancak tüm hastalarda B2M seviyesinin yüksek olduğunu vurgulanmış oldu. Hastaların çok önemli bir bölümünde kantitatif CRP değerleri normal olarak bulundu , kantitatif CRP ile BKS arasında bir ilişki saptanmadı bu nedenle CRPdeğerleri normal ve yüksek biçiminde verilmiştir.

Tablo 1: Demografik veriler ve incelenen parametreler

	BKS (+) N=18	BKS (-) N=30
Yaş (yıl)	45,94 ± 15,71 (17-68)	41,84 ± 11,44 (18-59)
E/K	7/11	12/18
DS (yıl)	4,38 ± 3,69 (1-13)	4,13 ± 2,75 (1-12)
PTHi (pg/ml)	499,05 ± 648,99	335,33 ± 502,63
CRPN/Y	13/5	25/5
Ferritin (ng/ml)	893,41 ± 418,13	387,30 ± 365,97
HD/SAPD	11/7	19/11

Tablo 2: Diyaliz süresi ile BKS . BKS semptom ve bulguları, artrit ve artralji sıklığı

	Diyaliz Süresi (yıl)	BKS	Semptom/bulgu	Artralji/Artrit
Grup 1	2.07 ±0.70	%6.7	%6.7	% 13.3
Grup 2	8.20 ±2.27	%40	% 26.7	% 40
Grup 3	2.70 ±0.82	%50	% 10	% 30
Grup 4	2.75 ±1.67	%25	%0	% 12.5

TARTIŞMA

Çeşitli çalışmalarda diyaliz hastalarında BKS sıklığı % 2-31 arasında verilmiş ve BKS ortaya çıkması için en az 8-9 yıl geçmesi gerektiği bildirilmiştir. Son yıllarda bu bilginin daha çok semptomatik olma bakımından doğru olduğu ortaya çıkmıştır (1-3). Bu çalışmada BKS'na BKS semptom ve bulguları ile artralji ve artritin eşlik etmesi bakımından korelasyona sadece diyaliz süresi uzun olan ikinci grupta rastlanmıştır. Tüm grupta %37,5'lik sıklıkta, diyaliz süresi kısa olan hastalarda %36 sıklıkta BKS saptanması, diyaliz süresi kısa olan hastaların çoğunun asemptomatik olması dikkat çekicidir. Ülkemizden Cem Sungur ve arkadaşlarının diyaliz süresi 54 ay olan 30 hastanın 12'sinde EMG ile BKS saptadıkları çalışma (%40 sıklık) sonuçları ile bu çalışmanın sonuçları benzerlik göstermektedir (9). Yapılan bu iki çalışmanın sonucu da diyaliz süresi kısa olan hastalarda subklinik BKS'unun EMG ile saptanabileceğini göstermektedir.

Kronik diyaliz hastalarında ortaya çıkan BKS idopatik BKS'unun aksine cinsler arasında fark göstermez , bu çalışmanın sonuçları da literatürdeki bu bilgiyi doğrular niteliktedir (1-3).

Diyaliz hastalarında ileri yaşta olmak diyaliz amiloidozu sıklığını arttırıcı bir faktör olarak gösterilmesine rağmen bu çalışmanın sonucunda ileri yaşın DA sıklığını arttırdığı gösterilmemiştir (10).

BKS ve artropatinin sekonder hiperparatroidi ile ilişkili olduğu literatürde sıklıkla gündeme gelmiştir Hem B2M tipi DA'unun hem de sekonder hiperparatroidinin benzer şekilde iskelet sistemindeki etkilerini IGF-1 aracılığı ile oluşturmaları hem de radyolojik bulgularının benzemesi bu iddiaların başlıca sebebidir. Ancak yapılan otopsi ve biyopsi temelli çalışmalar sonucunda bu iki olayın benzer oluşum şekli ve benzer radyolojik görüntüleri vermelerine rağmen ayrı tablolar oldukları ve sanıldığı gibi sekonder hiperparatroidinin DA oluşumuna katkıda bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca DA ve sekonder hiperparatroidinin radyolojik görüntülerini birbirinden ayırmak için bazı radyolojik kriterler de artık kullanıma girmiştir. Bu çalışmada intakt PTH serum seviyeleri ile BKS arasında bir ilişki saptanmamıştır (11).

Hemodiyalizde kullanılan diyalizörler özellikle selülozik olanlar (başta Cuprophan) interlökin salınımını uyararak B2M yapımını arttırmışlar ve bu da DA oluşmasına katkıda bulunur. Bu interlökin hipotezi olarak adlandırılır (12). Diyalizörlerin B2MM kandan uzaklaştırma konusunda yetersizliği de DA oluşmasında HD'in bir başka olumsuz yanısıdır. Son yıllarda high flux diyalizörler kullanılması ile (bu tip diyalizörler hem interlökinleri daha az uyarmakta hem de daha iyi B2M klirensi sağlamaktadır) DA sıklığını azalttığını gösteren yayınlar vardır (13). Bizim çalışmamızda HD hastalarının tamamında selülozik diyalizör kullanılmıştır.

SAPD günlük 30-40 mg kadar B2M kandan uzaklaştırabilmesine rağmen bu miktar da DA önlemek bakımından yeterli değildir. Ayrıca SAPD sıvılarının HD'deki diyalizörler gibi **inflamatuvar** mediatörleri uyardığı gösterilmiştir. Literatürde HD ve SAPD arasında DA sıklığı açısından fark olmaması bu şekilde açıklanmaktadır. Bu çalışmada da BKS sıklığı açısından HD ve SAPD arasında fark yoktur. İlk seçim SAPD tedavisi ile izlenen 8 hastanın 2 tanesinde BKS saptanmıştır. Bu grubun hasta sayısı istatistiksel bir değerlendirme yapmak için yetersizdir (14-17).

DA etyolojisinde rolü olduğuna inanılan bir başka faktör de demir birikimidir. Diyaliz hastalarında demirin sinovyal dokularda hemosiderin şeklinde biriktiği otopsi ve biyopsi çalışmalarında gösterilmiştir. Serbest radikaller aracılığı ile demir birikiminin sinovite neden olduğu iddia edilmektedir. Ferritin seviyeleri ile DA arasında ilişki olduğunu öne süren yayınlar da mevcuttur (19-21). Bu çalışmada DA'unun en önemli indirekt bulgusu olarak kabul edilen BKS ile serum ferritin seviyesi arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. BKS saptanan vakaların % 93'ünde çok yüksek ferritin seviyelerine rastlanması ferritinin DA ve BKS bakımından çok anlamlı bir parametre olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak BKS diyaliz süresi 5 yıldan kısa HD ve SAPD hastalarında sık karşılaşılan bir bulgudur bu hastaların çoğunda semptom ve fizik bulgu saptanmamaktadır. Diyaliz süresi 5 yılı aşan vakalarda

ise çoğunlukla semptom ve fizik bulgu vardır ve artralji ve artrit gibi osteoartiküler sorunlar BKS'na eşlik etmektedir. Diyaliz süresi uzun veya kısa tüm hastalarda BKS ile ferritin arasında sıkı bir ilişki vardır.

KAYNAKLAR

1. Kleinman K. S., Couburn J. W. Amyloid syndromes associated with hemodialysis. (Editorial Review) *Kidney Int.* 1989; 35 : 567-575.
2. Zingraff J. , Druke T. Can the Nephrologist prevent dialysis related amyloidosis ? *Am. J. Nephrol.* 1991 ; 8: (1): 1-11.
3. Koch Karl M: Dialysis related amyloidosis. *Kidney Int.* 1992:41: 1416-1429.
4. Spertini F. , Wauters J.P. . Poulenas I. Carpal Tunnel Syndrome a frequent, invalidating long term complication of hemodialysis. *Clin. Nephrol.* 1984 ; 21:98-101.
5. Schwartz A., Keller F., Seyfert S. .et al. Carpal Tunnel Syndrome : a major complication in long term hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 1984 : 22 : 133-137.
6. Warren D. J. , Otieno L.S. Carpal Tunnel Syndrome in patients on intermittent hemodialysis. *Post. Grad. Med. J.* 1975:51:450.
7. Stein G. , Schneider A. , Thoss K. .et al. Beta - 2 - microglobulin- derived amyloidosis:onset, distribution, and clinical features in 13 hemodialysis patients . *Nephron* 1992 ; 60 : 274-280.
8. Allain G. , Calemard E. , Charra B. Dilysis related amyloidosis. *Kidney Int.* 1988 : Vol 33 supp. 24 : 32-34.
9. Sungur C , Sivrin A., A. Sungur ve ark.Early Detection of CTS by electroneurophysiologic studies in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 1994:67 : 114Editorial. Diagnosis of CTS . *Lancet* 1985 ; i. 854-855.
10. M. Jadoul , C. Garbar . H. Noel . J. Sennesael , R. Vanholder , P. Bernaert, G. Rorive . G. Hanique . C. V. Y. D. Strihou: Histological prevalence of β 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int.* 1997 ; 51 : 1928-1932
11. Strihou . C. V. Y. D, Jadoul M. Malghem J., Maldegue B., Jamart J and the working party on dialysis amyloidosis : Effects of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis related amyloidosis. *Kidney Int.* 1991 ; 39 :1012-1019.
12. Zaoui P. M. , Stone W. J. , Hakim R. M. Effects of dialysis membranes on beta2-microglobulin production. *Kidney Int.* 1990 ; 38 : 962-968.
13. Schwalbe S. , Holzhauer M . , Schaeffer J., M. Galanski, Koch K. M , Floege J. β 2-microglobulin associated amyloidosis :a vanishing complication of long term hemodialysis? *Kidney Int.* 1997 ; 52 : 1077-1083
14. Benz , J. W. Siegfried , B. P. Teehan : CTS in dialysis patients xomparison between CAPD and hemodialysis populations . *Am. J. of Kidney Dis.* 1988 ;Vol 11:6: 473-476.
15. Tielemans C. , Dratwa M., Bergmann P. , Goldman M, B. Flamion, Collart F, Wens R. CAPD vs hemodialysis: a lesser risk of amyloidosis? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1988 ; 3 : 291-294.
16. Sethi D., Murphy C. M. B. , Brown E. A., Müller B. R., Gower P. E. Clearance of beta-2- microglobulin using CAPD.*Nephron* 1989;52:352-355.
17. Strihou C. , Nicola L. D., Nicola T. , Simone W. D. . . Memoli B. Inflammatory effects of peritoneal dialysis : evidence of systemic monocyte activation. *Kidney Int.* 1996;49:506-511.
18. Jadoul M, Noel H. , . Strihou C. V. Y. D. β 2 - microglobulin amyloidosis in a patient treated exclusively by CAPD. *Am. J. Kidney Dis.* 1990 ; Vol 15: I : 86-88.
19. Stein G. , Schneider A. . Thoss K et al. Beta 2-microglobulin serum concentration and associated amyloidosis in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1991 ;6supp3: 57-61.
20. Nakazawa R., Hamaguchi K., Hosaka E., Shishido H., Yokoyama T. Cutaneous oxalate deposition in ahemodialysis patient. *Am. J. Kidney Dis.* 1995 ; 25 (3): 492-497.
21. Ford P. M. Arthropathies associated with renal disease including dialysis related amyloid. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1992;4(1):63-67.