

ROMATİZMAL HASTALIKLARDA RENAL AMİLOİDOZ

RENAL AMYLOIDOSIS IN RHEUMATIC DISEASES

Yüksel Karakoç, Ediz Dalkılıç, Mustafa Güllülü*, Mahmut Yavuz*, Alpaslan Ersoy**,
Kamil Dilek*, Mustafa Yurtkuran*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Romatoloji Bilim Dalı, *Nefroloji-Romatoloji Bilim Dalı, **Nefroloji Bilim Dalı, BURSA

ÖZET

Bu çalışmada, romatizmal hastalığa sekonder olarak gelişen renal amiloidozlu olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Tanı anında ortalama yaşları 34±15 yıl olan 16 bayan, 14 erkek toplam 30 olgu çalışmaya alınmıştır. Onbir olgu Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), 7 olgu Ankilozan spondilit (AS), 6 olgu Romatoid artrit (RA), 2 olgu Behçet hastalığı, 2 olgu ile Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) ve birer olgu ile Takayasu arteriti ve Juvenil kronik artrit (JKA) sekonder reaktif amiloidoz geliştiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak serimizde, amiloidoza neden olan ilk üç romatizmal hastalığın Ailevi Akdeniz Ateşi, ankilozan spondilit ve romatoid artrit olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Amiloidoz, Ailevi Akdeniz Ateşi, Kollajen Doku Hastalıkları

GİRİŞ

Sekonder amiloidoz, reaktif amiloidoz ya da AA Tip amiloidoz, kronik inflamatuvar hastalıklarla bir arada görülen bir amiloidoz türüdür. Literatürde "reaktif amiloidoz" terimi daha sık kullanılmaktadır. Daha önceleri tüberküloz, kronik bronşit, osteomyelit gibi enfeksiyon hastalıkları, reaktif amiloidozun en sık nedeni olarak kabul edilmekteyken bu hastalıkların etkin antibiyotiklerle tedavilerindeki başarılarından sonra kronik enfeksiyonlar reaktif amiloidoz nedenleri arasında ilk sırayı romatizmal hastalıklara bırakmıştır (1). Avrupa ülkelerinde romatoid artrit reaktif amiloidozların en sık nedeni olarak bildirilirken ülkemizde romatoid artritten çok "Ailevi Akdeniz Ateşi" reaktif amiloidozun en sık nedeni olarak bildirilmektedir (2-4).

SUMMARY

In this study, cases with secondary amyloidosis due to rheumatic diseases were investigated retrospectively. Sixteen female, 14 male (mean age, 34±15 years) total 30 cases were included into the study. The number of cases with renal amyloidosis secondary to rheumatic diseases were as follow : 11 cases with Familial Mediterranean Fever, 7 cases with Ankylosing spondylitis, 6 cases with Rheumatoid arthritis, 2 cases with Behcet's disease, 2 cases with Systemic lupus erythematosus, 1 case with Takayasu arteritis and 1 case with Juvenile chronic arthritis. As a result, we concluded that Familial Mediterranean Fever, Ankylosing spondylitis and Rheumatoid arthritis were the first three common causes of amyloidosis associated with rheumatic diseases.

Key words: Amiloidosis, Familial Mediterranean Fever, collagenous diseases

Bu çalışmada, Nefroloji ve Romatoloji bilim dallarımızda bir romatizmal hastalığı bulunan ve reaktif amiloidoz tanısı konmuş olgular, retrospektif olarak incelenmiştir. Amiloidoza neden olan romatizmal hastalıkların sıklığı ve amiloidoz tanısındaki renal tutulumun klinik görünümü belirlenmeye çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1990-1999 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dallarında proteinüri, idrar sediment anomalisi veya renal fonksiyonlarda bozulma saptanan romatizmal hastalığı olan olgular çalışmaya alınmıştır. Tanı anında ortalama yaşları 34±15 yıl olan 16 kadın, 14 erkek toplam 30 olguda romatizmal bir hastalığa sekonder amiloidoz

saptanmıştır. Tüm olgulara renal biopsi uygulanmış ve biopsi materyalleri buzlu termos içinde, steril petri kutusunda, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi PediatrikNefropatoloji Ünitesine gönderilmiştir. Renal biopsi örnekleri önce ışık mikroskopunda incelenmiş daha sonra Kongo kırmızı ile boyanıp, polarize mikroskopta değerlendirilmiştir. Dokuda amiloidin görüldüğü olgularda ek bir kimyasal işlem yapılmış, amiloidli doku potasyum permanganata maruz bırakıldığında, amiloidin dokudan çözündüğü olgularda reaktif amiloidoz tanısı konulmuştur.

BULGULAR

Otuz olgunun biopsi esnasındaki başlıca renal bulguları **Tablo 1'** de görülmektedir. Olguların tamamında proteinüri vardı. Proteinüri 23 olguda (%77) nefrotik sendrom düzeyinde, 7 olguda (%23) nefritik sendrom düzeyindeydi. Biopsi anında 12 olguda (% 40) hafif yada orta derecede renal yetmezlik mevcuttu. Romatizmal hastalıklar içinde renal amiloidoz sıklığı sırasıyla 11 AAA, 7 AS, 6 RA, 2 Behçet Hastalığı ve 2 SLE şeklinde idi. Geriye kalan 2 olguda ise JKA ve Takayasu arteriti tespit edilmiştir. (**Tablo 1**)

Tablo 1. Renal amiloidozlu romatizmal hastalıkların dağılımı ve renal tutulumun klinik görünümü

Romatizmal Hastalık	Amiloidoz n	Amiloidoz %	Nefrotik Sendrom	Nefritik Sendrom	Renal Yetmezlik
AAA	11	36.6	9	1	4
AS	7	23.3	5	2	5
RA	6	20	1	5	3
Behçet H.	2	6.6	1	1	-
SLE	2	6.6	2	-	-
Takayasu A.	1	3.3	1	-	-
JKA	1	3.3	1	-	-

TARTIŞMA

Amiloidoz, doku ve organlarda anormal yapıda bir proteinin depolanması sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Amiloid ise histopatolojik olarak bu proteinin dokuda gösterilmesine verilen isimdir. Dokuda amiloid birikmesine neden olan protein prekürsörleri: İmmünglobulin hafif zincirleri (AL Tip amiloidoz veya primer amiloidoz); bir akut faz reaktanı olan "serum amiloid A (SAA) proteini sekonder amiloidoz etkenidir; hemodiyaliz hastalarında serumda biriken Beta-2 mikroglobulin; Alzhemier hastalığında beyinde biriken

β -protein; medüller tiroid karsinomada biriken prokalsitonin olarak sayılabilir. Bunlara ek olarak amiloid fibrillerinin başlıca prealbuminden oluştuğu, "Familial Amiloidoz" vakaları da bildirilmiş ve son zamanlarda yeni amiloid bozuklukları da tanımlanmıştır. Bu protein prekürsörlerinin keşfi nedeniyle amiloidoz bugün için primer ve sekonder olarak değil, fibrillerinin kimyasal yapısına göre sınıflandırılmaktadır (2,5-7).

Protein prekürsörlerinin çok çeşitli olmasına rağmen, doku ve organlarda biriken amiloid proteini - Alzheimer hariç - tek tip yapı göstermektedir. Amiloid ışık mikroskopunda ekstrasellüler olarak dokuda çökmüş eozinofilik, hyalen, proteinöz bir materyal olarak görülmektedir. Polarize mikroskopta Kongo kırmızı ile boyandığında dokunun elma yeşili refle vermesi amiloidoz tanısında en önemli bulgu olarak değerlendirilmektedir. Elektron mikroskopunda ise amiloid proteini incelendiğinde, β -plakalan adı verilen non-homojen fibriler bir yapı görülmektedir. Dokuda çöktüğü gösterilen amiloid proteinin, immünohistokimyasal yöntemler ile tiplendirilmesi de yapılabilmektedir (2,7,8).

Son zamanlarda amiloid proteinin dokuda yalnız başına bulunmadığı, serumda bulunan ve Serum Amiloid P (SAP) adı verilen bir protein ve glikozaminoglikanlar ile birlikte bulunduğu saptanmıştır. SAP'ın keşfi sayesinde dokularda çöken amiloidozu, sintigrafik olarak göstermek mümkün olmuştur. Amiloid proteinin çökmesi belli bir doku ve organ ile sınırlı kalabildiği gibi sistemik de olabilmekte ve ölümle sonuçlanabilmektedir. Amiloid, fiziksel etkileri nedeniyle patojenite kazanmakta, dokuya çöken kompleks protein yapısındaki materyal, çevre doku ve organlarda basınç ve yer kaplayıcı etkide bulunmaktadır (2,5-7) .

Amiloidozda semptom ve bulgular tutulan organa göre değişmektedir. Reaktif amiloidozda başlıca böbrek, karaciğer ve dalak tutulumu ön planda iken AL amiloidozda daha yaygın bir organ tutulumu görülmektedir. AL amiloidozda, dalak ve böbrek tutulumuna ek olarak karaciğer, akciğer, barsak, kemik iliği, lenf nodları, kalb, cilt, lokomotor sistem, dil ve periferik sinir sistemi tutulumu da görülebilmektedir (2).

Böbrek, reaktif amiloidozda hem en sık (% 80) tutulan hem de prognozu belirleyen organdır. Böbrek tutulumu çoğu zaman kendini proteinüri özellikle nefrotik sendrom olarak göstermekte bazı olgular ise renal fonksiyon kaybı ile hekimin karşısına çıkabilmektedirler. Renal amiloidoz geliştikten sonra çoğu olguda 2-13 yıl içinde kronik renal yetmezliğe

gidiş görülmekte ve kronik renal yetmezlik, reaktif amiloidoza bağlı ölümlerin % 60'dan sorumlu tutulmaktadır. (1,5,6). Bizim 30 olgumuzun biopsi anında yaklaşık %70'inde nefrotik sendrom ve % 40'ında renal yetmezlik bulguları vardı.

Literatürde genellikle 10 yıl üzerindeki RA'li olgularda reaktif amiloidoz geliştiği bildirilmiştir, bizim de 6 RA'li olgumuz amiloidoz tanısı aldığıında ortalama takip süresi 13 yıl idi. RA'deki amiloidoz sıklığı % 6-8 arasında bildirilmekle beraber otopsi serilerinde bu oran % 17'lere kadar çıkabilmektedir(9,10). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da Özdemir ve ark.(3) 75 sekonder amiloidozlu olgunun 9'unda (%12), Akoğlu ve ark.(11) 75 olgunun 6'sında (%8) etyolojide RA saptamışlardır. RA'de nefrotik düzeyde proteinüri amiloidozlu olgularda % 37 ile %87 arasında bildirilmektedir, bizim de 6 olgumuzun 3'ünde (%50) nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu

Bir Akdeniz ülkesi olan Türkiye'de en sık reaktif amiloidoz nedeni heredofamilyal bir hastalık olan AAA'dir (3,4,11). Klinik olarak romatizmal hastalık görünümünde ve AA tip amiloidoza neden olması dolayısıyla reaktif amiloidoz nedenleri arasında kabul edilmektedir. AAA'de atakların doğumdan sonraki ilk aylarda bile başlayabileceği bilindiğinden, amiloidoz gelişiminin en önemli nedeni hastalığın çok erken yaşlarda başlaması olabilir(12). Ülkemizde AAA' in daha çok Orta Anadolu'da özellikle Sivas yöresinde sık görüldüğü saptanmıştır (9,10). Bizim de 11 olgumuzdan 2 tanesi Sivas yöresindedir.

Çalışmamızda diğer ilginç bir bulgu, AS'in amiloidoz etyolojisi içinde ikinci sırada yer almasıdır. Amerika'ya göre Avrupa ülkelerinde AS'e bağlı amiloidozun daha sık olduğu bildirilmekle birlikte AS ve diğer spondiloartropatilerde, amiloidoz ancak %1-3 oranında görülmektedir (15,16). Biz bu çalışmamızda bir prevalans çalışması yapmadık, ancak AS'li hastalarımızda renal yetmezliğin olması ve renal replasman tedavilerine olan ihtiyaçları nedeniyle ünitemize sevk edilmiş olmaları, bu yüksek rakamın nedeni olabilir.

SLE, Behçet hastalığı ve Takayasu arteriti reaktif amiloidozun nadir nedenlerindedir. Literatürde bu hastalıklarla ilgili amiloidoz birkaç vakalık olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir (17-21).

Günümüzde amiloidozun spesifik tedavisi bilinmemektedir (22). Reaktif amiloidozda tedavi, altta yatan hastalığın tedavi edilmesine dayanmaktadır. Buna en güzel örnek AAA'dir. Bu hastalığın kolşisin ile uzun süreli tedavisinin hem atakların sıklığını ve şiddetini azalttığı hem de amiloidoz gelişimini önemli derecede

azalttığı bilinmektedir (6,8,14,15). Bizim de düzenli kolşisin tedavisi alan 6 AAA'li olgumuzda takip edildikleri süre içinde renal fonksiyonlarında bozulma ya da proteinüride artış tespit edilmedi. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan 2 olgunun proteinürisi tamamen kayboldu ilginç olarak bu olgulardan birinde proteinüri tamamıyla kaybolmasına rağmen yapılan ikinci biopside, böbrekte amiloid birikiminin devam ettiği gözlemlendi. Proteinüri ve hypoalbumineminin ağır olduğu ve hastanın ciddi şekilde proteinüri ve hypoalbumineminin komplikasyonlarına maruz kaldığı olgularda, henüz kontrollü ve geniş ölçekli çalışmalar olmamasına rağmen non-steroid antiinflamatuvar ilaçların ve anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörlerinin, renal hemodinamiye olan etkileri yoluyla proteinüriyi azaltabildikleri bilinmektedir (25,26). Bir ACE inhibitörü olan enalapril ile kliniğimizde yapılan çalışmada, enalaprilin proteinüriyeye etkisi araştırılmış; primer glomerülonefritlere bağlı proteinüri üzerine enalaprilin anlamlı etkisi olduğu halde amiloidoza bağlı proteinüri üzerine etkisinin olmadığı gözlenmiştir (27).

Çeşitli immunsupresif ilaçlar da reaktif amiloidoz tedavisinde denenmiştir, bunlar içinde en eski ve en iyi bilineni klorambusil'dir. Bir alkilleyici ajan olan klorambusil, özellikle JKA'e bağlı reaktif amiloidozda etkin bulunmuştur (28). Reaktif amiloidozda etkili bulunan diğer ajanlar arasında kolşisin, siklosporin A ve diğer alkilleyici ajanların olduğu bildirilmekle birlikte tek bir çalışma dışında, prospektif, kontrollü ve randomize çalışmalar yoktur (29-31). Reaktif amiloidoza bağlı ağır renal proteinürinin kontrol edilemediği olgularda medikal nefrektomi veya renal transplantasyon son aşamada düşünülecek tedavi yöntemleridir.

Serimizde amiloidoz gelişimine neden olan ilk üç hastalık sırasıyla : AAA, AS ve RA olarak bulunmuştur. Sonuç olarak amiloidoz, romatizmal hastalıklara bağlı oluşan klinik spektrumlardan biridir, kesin tedavisi bilinmemekle birlikte, romatizmal hastalıkların erken tanı ve tedavisi amiloidoz gelişimini önemli derecede engelleyebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Faik RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. N Engl J Med 1997; 337(13): 898-909
2. Hawkins PN. Diagnosis and treatment of amyloidosis. Ann Rheum Dis 1997; 56: 631-633
3. Özdemir Aİ. Üç yüz böbrek amiloidozisinin değerlendirilmesi. IV. Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresi 1987, s 33

4. Arık N, Taşdemir I, Özyılkan Ö ve ark. 222 renal amiloidozis vakasında klinik ve laboratuvar özellikler. VI. Ulusal Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresi 1989, s 42
5. Stone MJ. Amyloidosis: a final common pathway for protein deposition in tissues. *J Am Society of Hematol* 1990; 75(3): 531-545
6. Clinicopathologic conference. Nephrotic syndrome in a 76-year-old man. *Am J Med* 1991; 91: 80-88
7. Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. Amyloidosis: a review of recent diagnostic and therapeutic developments. *Br J Haematol* 1997; 99(2): 245-256
8. Tınaztepe K. Renal amyloidosis in childhood. An overview of the topic with 25 years experience. *Turk J Pediatr* 1995; 37(4): 357-373
9. Benson MD. Amyloidosis in: *Arthritis and Allied Condition. A Textbook of Rheumatology*. Koopman WJ (ed). 1997 Williams&Wilkins, Baltimore, p 1661-1688
10. Laakso M, Mutru O, Isomaki H, Koota K. Mortality from amyloidosis and renal disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45:663-667
11. Akoğlu E, Başlamışlı F, Demirtaş M, Sağhker Y, Gürçay AA. Çukurova bölgesinde görülen amiloidoz olgularının klinik değerlendirilmesi. V. Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresi
12. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1998;351:659-664
13. Yazıcı H, Özdoğan H. Familial Mediterranean Fever in Turkey. In: Sohar E, Gafn J, Pras M, eds. *Proceedings of the 1 St International conference on FMF*. Tel Aviv: Freund, 1997:66-71.
14. Özdemir Al, Sökmen C. Familial Mediterranean Fever among the Turkish people. *Am J Gastroenterol* 1969; 51:311-316.
15. Miller LD, Brown EC Jr, Arnett FC. Amyloidosis in Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 1979; 6: 225-231
16. Lehtinen K. Cause of death in 79 patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1980; 9(3): 145-147
17. Düşen N, Konice M, Aral O et al. Behcet's disease associated with amyloidosis in Turkey and in the world. *Ann Rheum Dis* 1988; 47(2): 157-163
18. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazıcı H. Amyloidosis in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990; 33(10): 1586-1589
19. Petterson T, Torntroth T, Totterman KJ, Fortelius P, Maury CP. AA amyloidosis in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 14(4): 835-838
20. Jain S, Taraphdar A, Joski K et al. Renal amyloidosis complicating Takayasu's arteritis: A rare association. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(11):1133-1135
21. Ateş K, Ertürk S, Diker E et al. Renal amyloidosis complicating Takayasu's arteritis: A Case report. *Nephron* 1996; 73(1): 111-112
22. Tan SY, Pepsy MB, Hawkins PN. Treatment of amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(2): 267-285
23. Saatçi U, Özen S, Özdemir S, et al. Familial Mediterranean Fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156(8): 619-623
24. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, et al. Colchicine treatment of AA amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37(12): 1804-1811
25. M Yavuz. K Dilek, M Güllülü, M Yurtkuran: Angiotensin konverting enzim inhibitörü enalaprilin proteinüri ve diğer böbrek fonksiyonlarına etkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 19(1): 103-110, 1992
26. Ailen AR. Reactive (AA) systemic amyloidosis. A cause of refractory nephrotic syndrome. *BM.I* 1996; 312: 1087-1089
27. Heeg JE, de Jong NF, Vriesendorp R, de Zeeuw D. Additive antiproteinuric effect of the NSAID indomethacin and the ACE inhibitor lisinopril. *Am J Nephrol* 1990; 10: 94-97
28. David J. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 73-78
29. Berglund K, Keller C, Thysell H. Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 757-762
30. Ahlmen M, Ahlmen J, Svalander J, Bucht H. Cytotoxic drug treatment of reactive amyloidosis in rheumatoid arthritis with special reference to renal insufficiency. *Clin Rheumatology* 1987; 6: 27-38
31. Falck HM, Törnroth T, Skrifvars B, Wegelius O. Resolution of renal amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Acta Medica Scandinavica* 1979; 205:651-656