

SEKONDER AMILOİDOZ (Olgu Sunumu)

Ziya Mete*, İsmail GÖÇMEN**, Yaşar TÛLBEK***, Ferhan KARADEMİR****

Anahtar Terimler:FMF, Nefrotik Sendrom, Sekonder Amiloidoz

Key Words:FMF, Nephrotic Syndrome, Secondary Amyloidosis

OZET

6,5.yaşında iken FMF (Familial Mediterranean Fever) tanısı almış ve Colchicine tedavisine başlanmış olan 13 yaşındaki erkek çocuğun muayenesinde, hepatosplenomegali, pretibial ve skrotal ödem, idrar analizinde masif proteinüri saptanması üzerine yapılan renal biyopside interstisyumda amiloid birikimi gözlenmiştir. Amiloidozisin çocukluk çağında az görülmesi nedeni ile olgumuzun sunumu uygundur.

SUMMARY

Secondary Amyloidosis

The 13 years old male patient who had the diagnosis of FMF when he was 6½ years old and had been on colchicine therapy for 6 years, found to have hepatosplenomegaly, pretibial and scrotal edema on physical examination and massive proteinuria on routine urine analysis. Thereafter, renal biopsy performed and amyloid depositions were detected interstisially. As amyloidosis is a rare condition on childhood, we found suitable to report this case.

GİRİŞ

Amiloidozis; beta konformasyon yapısında bir fibriler proteinin ekstraselluler olarak lokal veya sistemik depolanması sonucu oluşan hastalıklar grubudur (1).

1842'de Rakitansky tarafından tanımlanmış, 1854'de Virchow dokularda toplanan maddeyi iyotla kolay reaksiyon vermesi nedeniyle nişastaya benzeterek, amiloid adını vermiştir. Tarihi önemi nedeniyle bu isim korunmaktadır. 1931'de Maghus Levi, amiloidosis ile Bence Jones proteini ilişkisini gözlemiş, 1940'da Apitz primer amiloidozlu hastaların kemik iliğinde anormal sayıda plazma hücreleri bulunduğunu bildirmiştir. Sonraki yıllarda elektron mikroskopisi ile yapılan çalışmalar, amiloidozisde toplanan maddenin fibriler yapısını göstermiştir. Bugün klinik görünümüne bakılmaksızın depolanmış amiloid maddenin farklı protein yapısında fibrillerden meydana geldiği bilinmektedir. Bu fibriller 7,5-10 nanometre çapında dallanma gösteren,

* GATA Haydarpaşa Eđt.Hast.Çocuk Sađ.ve Hast.Srv.Doç.Dr.

** GATA Haydarpaşa Eđt.Hast.Çocuk Sađ.ve Hast.Srv.Yrd.Doç.Dr.

*** GATA Haydarpaşa Eđt.Hast.Dahiliye (Nefroloji) Srv. Doç.Dr.

**** GATA Haydarpaşa Eđt.Hast.Çocuk Sađ.ve Hast.Srv.Uzm.Dr.

belirsiz uzunlukta, congo-red ile boyandığında elma yeşili polarizasyon veren, beta ışını kırarak, tabaka teşkil eden yapılarda proteinlerdir (1).

Son yıllarda amiloid konusunda en büyük ilerleme immunohistokimyasal yöntemlerle değişik klinik durumlarda saptanan fibrillerin protein yapısının farklı olduğunun gösterilmesidir(2,3).

Amiloidozisin daha net bir şekilde anlaşılabilmesi için Tablo I'de patogenezi ile tedavide kullanılan ilaçların etki alanları özetlenmiştir(3).

TABLO I:Amiloidogenesis ve İlaçların Etkisi

Romatizmal Hastalıklar			Immunosupresifler Kortikosteroid Penisilamin
Kronik antijenik uyarı (otoimmün)			
T lenfosit fonksiyon bozukluğu			
Karaciğer hücreleri	Makrofaj aktivitesi	B lenfosit proliferasyonu	Colchicine
	SAA sentezi		
	Lizozom proteolizi		Penisilamin
	Retikuloendotelial sistem ve mezenşial sistem		
SAP		Fibroblast	
Endotelial hücre Azaltıcı ve artırıcı diğer fk.ler		Amiloid fibrili	DMSO

SAA :Serum AA proteini
SAP :Serum ALP proteini
DMSO:Dimethylsulphoxide

Çocuklarda ve gençlerde amiloid hastalığının klinik sendromlarının özelliği Tablo II'de gösterilmiştir(4).

TABLO II:Çocuklarda ve gençlerde Amiloid hastalığı

Sendrom	Fibril Prekürsor	Fibril	Başlangıç yaşı	Özellikler
<u>Sekonder</u>	SSA	AA	Değişken	Böbrek, karaciğer, dalak (özellikle tb.osteomyelit)
-Kr.enf.lar				
-JRA				
-İnflamatuar barsak Hst.				
-Behçet Hst.				
-Hodgin Hst.				
-Kistik Fibroz	SSA	AA	Değişken	Akciğer Hst.
<u>Familyal</u>				
-FAP tip I	TBPA(TT)	TBPA(TT)	20-40	Nöropatik serebeller işaretler
-FAP tip II	Bilinmiyor	Bilinmiyor	20	Nöropatik
-FAP tip III	Bilinmiyor	Bilinmiyor (Apolipo- protein A1)	20-40	Nöropatik ve renal
FMF	SAA	AA	10-30	İnflamatuar serositis, nefropati

AF :Amyloid fibril
FAP :Familial amyloidotic polyneuropathy
SAA :Serum AA
TBPA :Thyroxine-binding prealbumin
TT :Transthyretin
SSA :Senile systemic amyloidosis

Böbreklerde amiloid birikimi hem primer, hem de sekonder amiloidosiste ortalama % 75 sıklığında görülmektedir(5).

Sistemik amiloidozun tanısı vücudun değişik yerlerinden biyopsi alınarak konular, rektum en sık başvuru bölgedir(4). İdrar sedimentinde amiloid fibrillerinin saptanmasının tanu değeri üzerinde durulmuşsa da sonradan yanulgaların sık olabileceği belirlenmiştir(5,6).

OLGU SUNUMU

13 yaşındaki erkek çocuk, kliniğimize vücudunda yaygın şişlikler nedeniyle getirildi. Prenatal ve natal herhangi bir özelliği olmayan hastada 2,5 yaşından beri belirli periyodlarla ateş ve karın ağrısı yakınmaları bulunmaktaymış, 6,5 yaşında iken kliniğimizde FMF tanısı konulmuş ve Colchicine tedavisine başlanmış. Son 1 yılda her iki ayak ve bacakta oluşan şişlikler giderek artmış.

Fizik muayenede; karaciğer ve dalak, midklaviküler çizgi üzerinde kot kenarını 2 cm geçiyor. Pretibial (++++) ve skrotal ödem gözlemlendi. Diğer sistem bulguları normal olarak saptandı.

Laboratuvar tetkikleri:Hb 11, 5 gr,Htc % 34, Sedimentasyon 120 mm/h, porsiyone idrarda protein 9800 mg/lt, üre % 20 mg, kreatinin % 0,7 mg, Kreatinin klirensi 86 ml/dk, total protein 6,6 gr/lt, albumin 3,3 gr/lt, SGOT 31 İU/ml,SGPT 14 İU/ml, alkalen fosfataz 102 mü/lt, direkt bilirubin 0,1 mg/dl, indirekt bilirubin 0,3 mg/dl, fibrinojen % 456 ü/lt, kolesterol % 246 mg, trigliserit % 95 mg, serum protein elektroforezinde:alfa-1 % 6,2 gr (3-4), alfa-2 % 21,8 gr (6-9), betaglobulin % 15,4 gr (9-13), gammaglobulin % 15,3 gr (11-18), albumin % 40,7 gr (55-65).

C3 1,63 mg/dl(0,8-1,5), C4 0,81 mg/dl(0,2-0,5), PPD 18 mm, Rie:Normal, EKG:Normal, Renal US:Böbrek boyutları hastanın yaşına göre normalin üst sınırındadır. Parankim kalınlığında minimum artma vardır (Rad.20.9.91-30656).

İVP:Sađ böbrek 12 x 5 cm, sol böbrek 14 x 6 cm, böbrek fonksiyonları normal olarak saptandı (Rad.20.9.91-30656).

Karaciğer ve dalak sintigrafisi:Karaciğer ve dalak ileri derecede hipertrofikdir (Nük.Tıp 27.9.91-556).

Jinjival biopsi:Normal

Renal biopsi :Alınan kesitte glomerül izlenmemiş, interstisyumda damarlar çevresinde amiloid birikimi gözlenmiştir (Pat.9.10.91-5553)

Olgumuz, kliniğimizde yattığı süre içerisinde bir kez ateş (38°C), yaygın karın ağrısı, yüksek fibrinojen düzeyi ile belirlenen FMF nöbeti geçirdi. Tıbbi tedavi ile yakınmaları ortadan kaldırılan, genel durumu düzeltilen hastaya Colchicine 1 mg/gün ve destekleyici tedavi verildi, poliklinikte kontrollerine devam edilmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

FMF dünyanın her tarafında görülmesine rağmen Akdeniz'e komşuluğu olan

ülke insanlarında daha sık rastlandığı, örneğin % 20 Ermeni, % 20 Türk ve Arap ırkı bireylerini kapsadığı bildirilmektedir(7). Yılda yaklaşık 500 hasta yatan servisimizde senede 1 veya 2 FMF olgusu görülebilmekte olup, sunulan hasta son beş yıl süresinde gözlenen ilk renal amiloidoz olgusudur.

Amiloid birikiminin oluştuğu böbrekler sıklıkla büyük olarak görülür(7). Olgumuzda renal ultrasonografide böbrek boyutları hastanın yaşına göre normalin üst sınırında, İVP’de boyutlar normali aşmaktadır.

Renal amiloidozda yaklaşık % 20 olguda hipertansiyon gözlenir, olgumuzda henüz hipertansiyon gelişmemiştir. Böbrek fonksiyonları sıklıkla uzun süre normal kalırsa da bir kez bozulunca hızla böbrek yetersizliği gelişir(8).

Hastada yaygın ödem, ağır proteinüri, hipoalbuminemi nefrotik sendrom tanısı için yeterlidir. 6,5 yaşlarında FMF tanımlanmış olması, nefrotik sendromun FMF’e sekonder böbrek amiloidozu olduğunu düşündürdü. Yapılan böbrek biopsisi ile konulan tanının doğruluğu kanıtlandı.

Henüz tam tedavi edici bir yöntem bilinmemekle birlikte, amiloid tedavisinde; primer hastalığın tedavisi, renal fonksiyonların korunması, renal amiloidozun spesifik tedavisi, son dönem böbrek yetmezliğinin restorasyonu yöntemleri uygulanır(4).

Sekonder amiloidozun kontrolünde altta yatan hastalığın tedavisi önem taşır. Sıklıkla primer hastalığın remisyona girmesi ile amiloidozda da bir gerileme gözlenir.

Renal amiloidozun spesifik tedavisinde çeşitli ilaçlar tek başına veya kombine olarak kullanılmaktadır. Bunlardan Colchicine FMF’nun ağrılı ataklarını önlemede ve amiloid insidansını düşürmede etkili olmuştur(4).

Colchicine dışında sekonder amiloidozlarda olumlu sonuç veren tek terapötik ajan DMSO (Dimethylsulphoxide)’dur(9). DMSO invitro olarak amiloid fibrillerini eritme kabiliyetine sahiptir. Etki mekanizması henüz bilinmemektedir(4).

Renal amiloidozun tedavisinde, üremi ile ölüm kaçınılmaz bir sonuçtur. Böbrek yetersizliğine girmiş hastalarda uygulanacak tedavi ise hemodiyaliz ve transplantasyondur. Renal transplantasyon sonrasında 6 ay-10 yıl içinde transplante böbrekte amilod birikiminin görüldüğü bildirilmiştir(8,10,11).

Sonuç olarak; nefrotik sendrom klinik tanısı ile gelen hastalarda amiloidozisi, amiloidozis tanısı olan hastalarda da sekonder amiloid yapabilen hastalıkları düşünmek uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- 2- Doresena R., Koss MN., Pironi CL.:Demonstration of amyloid fibrila in urinary sediment. N.Eng.J.Med. 1975;293:1131.
- 3- Richard E., Behrman.:Amyloid Diseases. Nelson Textbook of Pediatrics. 1991;1762-1763.
- 4- Ravid M., Kedor I., Sohar E.:Effect of a single dose of dimethyloufoxide on real amyloidosis. Lancet 1977;1;730.
- 5- Katkı 1986 Cilt 7 Sayı:2(13-15).
- 6- Maxwell M., Wintrobe G., Richard Lee., John Foerster.:Amyloidosis. Clinical Hematology 1981;73:1777-1785.
- 7- Çağlar Ş., Turgan Ç., Yasavul Ü.:Sekonder Hastalıklar, Klinik Nefroloji 1986; 204-207.
- 8- Jones NF.:Renal Amyloidosis, Pathogenesis and therapy. Clin.Nephrol. 1976;6:459.
- 9- Khulback B., Falck H., Toinroth T.:Renal transplantation in amyloidosis. Acta Med.Scand. 1979, 205;169.
- 10- James B.:Wyngoarden, Llyad H.Smith. The Amyloid Diseases. Cecil textbook of Medicine, 1988 (210:1198-1202).
- 11- Shirama T., Stinner M., Cohen AS.:Uncertam value of Urinary Sediments in the diagnosis of amyloidosis. N.Eng.J.Med.1977;297;821.