

Böbrek Biyopsisi ile Reaktif Amiloidoz Tanısı Alan Hastaların Retrospektif Analizi

Abdülmecit YILDIZ¹, Atakan TEKİNALP², Ayşe HOYRAZLI², Bülent GÜL¹,
Nimet AKTAŞ¹, Ayşegül ORUÇ¹, Berna AYTAÇ³, Selime ERMURAT²,
İsmail YOĞURT², Mustafa GÜLLÜLÜ¹, Mustafa YURTKURAN¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmada böbrek biyopsisi sonucu AA amiloidozu tanısı alan 32 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri retrospektif olarak incelendi. Yaş ortalaması 49,3±14,5, Cinsiyet dağılımı (E/K) 22/10, Biyopsi endikasyonu; 29 (%90,6) olguda nefrotik sendrom, 3 (%3,4) olguda açıklanamayan akut böbrek yetmezliği nedeniyle koyuldu. 14 (%43,8) olguda altta yatan hastalık saptanamadı. 11(%34) olguda romatolojik hastalık, 3 (%9,4) olguda malinite ve 3 (%9,4) olguda kronik bakteriyel enfeksiyon saptandı. 1 (%3) olguda biyopsi sonrası kanama gelişti. AA amiloidozu düşünülen hastalarda böbrek biyopsisi güvenle tercih edilebilir. İdyopatik olguların oranı yüksek olup malign hastalıklar etyolojide düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: AA Amiloidoz. Biyopsi. Nefrotik sendrom. Malignite.

Retrospective Analysis of Patients with Reactive Amyloidosis by Renal Biopsy

ABSTRACT

In this study, we retrospectively reviewed clinical, laboratory and demographic features of 32 patients who was diagnosed by renal biopsy. The mean age of patients and male/female ratio were 49,3±14,5 and 22/10, respectively. The most common indications for renal biopsy were nephrotic syndrome in 29 cases (%90,6), acute renal injury with unknown etiology in 3 cases (%3,4). The number of clinical diagnosis of patients were rheumatologic disease, chronic bacterial infection, and malign disease, 11 (%34) 3(%9,4), 3(%9,4) respectively. 14 (%43,8) patients were considered as idiopathic cases. Major hematoma was observed in 1 (%3) patient. Renal biopsy in renal amyloidosis might be chosen confidently and a malignant disease as an etiological factor should be kept in mind.

Key Words: AA Amyloidosis. Biopsy. Nephrotic syndrome. Malignancy.

Sistemik amiloidoz, protein yapıda moleküllerin çözünmeyen fibriller şeklinde extrasellüler alanda birikmesi sonucu oluşan ve ciddi organ disfonksiyonuna neden olabilen bir grup hastalığa verilen genel bir isimdir. Sistemik amiloidoz genellikle kronik enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak amiloid A (AA) proteinin artışı ile ilişkili reaktif AA amiloidozu veya klonal plazma hücre hastalığına bağlı hafif zincir sentezi artışı sonucu oluşan AL amiloidozu şeklinde

gelişir^{1,2}. AA amiloidozu infeksiyöz (tüberküloz, kronik piyelonefrit, bronşiektazi, osteomyelit, parenteral ilaç kullanımı sonucu gelişen enfeksiyonlar), romatizmal (romatoid artrit, ankilozan spondilit, juvenil kronik artrit, psoriatik artrit vb.) ve otoinflamatuvar (Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), Hiperimmünglobulin D sendromu vb) ve nadiren malign hastalıklar gibi kronik inflamatuvar hastalığı olanlarda gelişebilir^{1,3,4}. Coğrafik bölgeler arasında AA amiloidozu'nun etyolojik dağılımı farklılık gösterir. Batı ülkelerinde Romatoid artrit nedenleri arasında en sık iken ülkemizde olguların %60 dan AAA'nin sorumlu olduğu bildirilmiştir^{5,6}. Sistemik amiloidozda en önemli morbidite ve mortalite nedeni böbrek tutulumu olup tedavisiz olgularda kısa sürede Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) gelişir⁷. Böbrek bulguları tutulan nefron segmentine bağlı olarak asemptomatik idrar bulguları, nefrotik sendrom, fanconi sendromu, diabetes insipidus veya aşikar üre-

Geliş Tarihi: 05.01.2012

Kabul Tarihi: 13.03.2012

Dr. Abdülmecit YILDIZ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, Bursa
Tel.: 0224 295 11 98
e-posta: mecityildiz@gmail.com

mi şeklinde görülür ve hızla SDBY'ne ilerler². Böbrek amiloidozunda en önemli tanı aracı böbrek biyopsisi-dir². Bu çalışmada merkezimizde böbrek biyopsisi sonucu AA amiloidozu gelen hastaların klinik özellikleri ve biyopsi komplikasyonları retrospektif olarak araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'nda 2006-2011 yılları arasında çeşitli nedenlerle perkutan böbrek biyopsisi yapılan 316 biyopsi örneği retrospektif olarak tarandı. Biyopsi raporunda AA amiloidozu tanısı alan 32 hastanın dosya kayıtları incelendi. Biyopsi 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 AA amiloidoz tanısı konulmuştur. Hastaların yaş, cinsiyet, biyopsi endikasyonu, biyopsi komplikasyonları, tanı anında eşlik eden hastalıklar ve serum albümin düzeyleri ve böbrek fonksiyonları kaydedildi. Böbrek fonksiyonları Cockcroft-Gault formülüyle hesaplandı.

Bulgular

2006-2011 tarihleri arasında, çeşitli nedenlerle yapılan böbrek biyopsilerinin yaklaşık % 10'unu AA amiloidozlu hastalar oluşturmaktaydı. 32 hastanın yaş ortalaması 49,3±14,5 bulundu. En küçük yaş 26, en ileri yaş 85'ti. Olguların 22'si erkek, 10'u kadındı. Hastaların 29'una (%90,6) nefrotik sendrom, 3'üne (%9,4) açıklanamayan akut böbrek yetmezliği endikasyonlarıyla biyopsi yapıldığı saptandı. Biyopsi sonrası 28 hastada komplikasyon olmadığı, 1 hastada transfüzyon ihtiyacı gerektiren hematoma geliştiği görüldü. 3 hastada ise biyopsi sonrası komplikasyonla ilgili veriye ulaşamadı. Tanı anındaki böbrek fonksiyonları değerlendirildiğinde (Tablo I) 11 (%34,4) hasta evre 1, 5 (%15,6) hasta evre 2, 7 (%21,9) hasta evre 3, 7 (%21,9) hasta evre 4, ve 2 (%6,2) hasta diyaliz ihtiyacı olan böbrek yetmezliği düzeyindeydi.

Tablo I- Başvuruda Böbrek Fonksiyonları

| Başvuruda Böbrek Fonksiyonları | Biyopsi Endikasyonu | |
|--------------------------------|---------------------|---------|
| | Nefrotik Sendrom | Azotemi |
| Evre 1 | 11 | 0 |
| Evre 2 | 5 | 0 |
| Evre 3 | 6 | 1 |
| Evre 4 | 7 | 0 |
| Evre 5 | 0 | 2 |

Biyopsi öncesi serum albümin ortalama 2,2±0,8 g/dL idi. Hastalardan 14 (% 43,8)'ünde tanı anında ve takiplerinde sistemik hastalık izlenmedi ve idiyopatik olarak sınıflandırıldı. 11 (%34) hastada romatolojik hastalık mevcuttu. Biri biyopsi öncesi tanı alan 2 akciğer kanseri ve bir tane de doku tanısı konulamayan pankreas kanseri saptandı. Sonuçta toplam 3 (%9) hastada 2'si doku tanısı ile kesinleşen malignite tespit edildi. Primer hastalık dağılımı tablo II' de özetlendi.

Tablo II- Primer Hastalık Dağılımı

| Primer Hastalık | n | % |
|--|----|------|
| Romatoid Artrit | 4 | 9,4 |
| AAA | 3 | 6,2 |
| Bronşiektazi | 2 | 6,2 |
| Behçet Hastalığı | 1 | 3,1 |
| Ankilozan spondilit | 2 | 3,1 |
| Psöriyatik artrit | 1 | 3,1 |
| Bronkoalveolar Ca | 2 | 3,1 |
| Osteomyelit | 1 | 3,1 |
| Pankreas Kanseri | 1 | 3,1 |
| İdyopatik | 14 | 43,8 |
| Kısaltmalar; AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi | | |

Tartışma

Amiloidoz, ekstrasellüler alanda anormal yapıdaki çeşitli proteinlerin birikmesi sonucu oluşan, ciddi organ hasarı ve sistemik tutulumla seyreden, pek çok etyolojik faktörün sorumlu olduğu genel bir klinik tablodur. Dokularda amiloid depozitlerinin gösterilmesiyle tanı konur. Amiloid birikimine neden olan çeşitli protein prekürsörleri vardır. A amiloid proteini ve AL tip amiloidoz yanında transtretin, Beta-2 mikroglobulin, kalsitonin ve sistatin C de birikimlerde saptanan amiloid proteinlerdir¹.

Sistemik amiloidoziste böbrek tutulumu kötü prognoza işaret eden ve sıklıkla görülen bir komplikasyondur⁸. Chugh ve ark.⁹ glomerüler hastalık etyolojisini araştırdığı 1980 hastada renal amiloidoz oranını biyopsi ile % 8,4 olarak bildirmiştir. Olguların çoğunda nefrotik sendroma bağlı ödem, renal disfonksiyon ve yetmezlik mevcuttu. 2006-2011 yılları arasında, merkezimizde renal biyopsi yapılan hastalar incelendiğinde görülmüştür ki; nefrotik sendromla başvuran olguların önemli kısmında altta yatan patoloji reaktif amiloidozdur. Potysova ve ark.⁸ 2128 böbrek biyopsisini değerlendirdiği bir çalışmada reaktif amiloidoz oranını %2 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda erkek/kadın oranı 2,2 olup literatür ile uyumlu bulunmuştur¹⁰.

Serum amiloid A proteini, karaciğerde büyük kısmı CRP ile sentezlenen bir akut faz reaktanıdır¹¹. Başta romatoid artrit olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıklar ve kronik infeksiyöz hastalıklar AA amiloidoz etyolojisinde önemli bir yer tutmasına karşın bizim

Reaktif Amiloidoz Tanılı Hastaların Analizi

çalışmamızda olguların büyük çoğunluğu (%43,8) idyopatik olarak kabul edildi. Yayınlanmış en büyük reaktif amiloidoz serisi olan ve 374 olgunun prospektif olarak izlendiği bir çalışmada idyopatik olguların oranı %6 olarak bildirilmiştir ve hastaların önemli kısmında (%60) kronik inflamatuvar artrit saptanmıştır¹⁰. Ülkemizde Ensari ve ark.⁶ reaktif amiloidoz tanısı alan 113 biyopsi örneğinin değerlendirildiği çalışmada ise idyopatik olgular %2 olarak bildirilmiştir.

1990-1999 yılları arasında böbrek biyopsisi ile reaktif amiloidoz tanısı alan hastalarımızın %33'ünde AAA mevcuttu. Çalışmamızda AAA oranının düşük bulunması bu hasta grubunda nefrotik sendromla başvuran olgularda kanama riski nedeniyle böbrek dışı organlardan (Abdominal yağ dokusu, rektal mukoz) sıklıkla örnek alınması ile ilişkilendirildi.

Lachmann ve ark.¹⁰ serilerinde malignite oranını %1 (4 olgu) ve altta yatan hastalıkları lenfoma veya mesotelyoma olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda tanı anında 1 olguda yassı hücreli akciğer karsinomu tanısı varken 2 olgu renal biyopsi sonrası iki ay içinde malignite tanısı almıştır. Ülkemizde reaktif amiloidoz tanısı alan hastalarda malignite akla gelmeli ve idyopatik kabul edilen olgular temel tarama testleri ile araştırılmalıdır.

Böbrek biyopsisi amiloidoz tanısında en spesifik ve sensitif yöntem olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda 1 olguda biyopsiye bağlı transfüzyon gerektiren kanama saptanmıştır. Biyopsi anında diyaliz ihtiyacı olan hastanın kanaması üremik ortam ile ilişkilendirildi. Amiloidoz hastalarında kanama riski özellikle damar duvarındaki tutulum nedeni ile artmıştır¹. Olgularımızda biyopsiye bağlı kanama riskinde (%3) artış saptanmadı.

Sonuç olarak AAA düşünülen hastalarda böbrek biyopsisi güvenle tercih edilebilecek bir tanı yöntemidir.

Son yıllarda merkezimizde AAA nedeni ile amiloidoz gelişen hasta oranı azalırken idyopatik olgularda artış saptandı. Altta yatan inflamatuvar hastalık saptanmayan olgular malign hastalıklar açısından da sorgulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Pettersson T, Kontinen YT. Amyloidosis-recent developments. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(5):356-68.
2. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12):3458-71.
3. Piskin O, Alacacioglu I, Ozkal S, et al. A patient with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma and AA type amyloidosis. *J BUON.* 2008;13(1):113-6.
4. Ersoy A, Filiz G, Ersoy C, et al. Synchronous carcinomas of stomach and bladder together with AA amyloidosis. *Nephrology (Carlton).* 2006;11(2):120-3.
5. Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8(3):627-34.
6. Ensari C, Ensari A, Tumer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(8):1721-5.
7. Dember LM. Modern treatment of amyloidosis: unresolved questions. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):469-72.
8. Potysova Z, Merta M, Tesar V, et al. Renal AA amyloidosis: survey of epidemiologic and laboratory data from one nephrology centre. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(4):941-5.
9. Chugh KS, Datta BN, Singhal PC, et al. Pattern of renal amyloidosis in Indian patients. *Postgrad Med J.* 1981;57(663):31-5.
10. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2361-71.
11. Pepys MB. Pathogenesis, diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001;356(1406):203-10; discussion 10-1.

