

AA Amiloidoz Tanısı Alan Hastaların Etiyolojisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of the Etiologies of the Patients Diagnosed as AA Amyloidosis

Ali BAKAN*[Ⓜ], Alihan ORAL**[Ⓜ], Sabahat ALIŞIR ECDER**[Ⓜ], Abdullah ÖZKÖK**[Ⓜ],
Ömer Celal ELÇİOĞLU***[Ⓜ], Gülşah ŞAŞAK KUZGUN**[Ⓜ], Kübra Aydın BAHAT**[Ⓜ],
Ali Rıza ODABAŞ**[Ⓜ]

*İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

**İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bölümü, İstanbul

***Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZ

Amaç: Amiloidozis, anormal şekilde katlanmış amiloid proteininin vücudun çeşitli organ ve dokularında ekstraselüler alanda, fibriller şekilde birikmesiyle oluşan sistemik bir hastalıktır. Dokularda amiloid birikiminin gösterilmesi ile amiloidozis kesin tanısı konur. Klinik olarak amiloidozis düşünüldüğünde çeşitli dokulardan biyopsi alınır. Bu çalışmada, AA amiloidozisin altında yatan diğer hastalıkların ülkemizdeki dağılımını araştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, AA amiloidoz tanılı 63 hastanın verilerini retrospektif olarak değerlendirilerek, altta yatan primer etiyolojik nedenleri belirlemeye çalıştık.

Bulgular: En sık primer etiyolojik neden, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) (%57) olarak belirlendi. Bunun dışında romatoid artrit, kronik bronşit, tüberküloz, Crohn hastalığı, sarkoidoz, ankilozan spondilit ve bronşektazi diğer primer etiyolojik nedenlerdi. Bu çalışmada, tanı için en sık böbrek biyopsisi (%63) yapıldı.

Sonuç: AA amiloidozis etiyolojisiyle ilgili yapmış olduğumuz bu çalışmanın daha büyük örneklemlerle çalışmalarıyla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: AA amiloidozis, Ailevi Akdeniz Ateşi, AA amiloidozis primer nedenleri

ABSTRACT

Objective: Amyloidosis is a systemic disease that occurs when abnormally folded fibrils of amyloid protein, accumulate in the extracellular area in various organs and tissues of the body. Amyloidosis is definitively diagnosed by demonstration of abnormal amyloid deposition in the tissues. Biopsies are taken from various tissues when clinically amyloidosis is conceived. In this study, we wanted to investigate the distribution of underlying diseases in AA amyloidosis in our country.

Material and Method: In this study, we retrospectively evaluated the data of 63 patients with AA amyloidosis and tried to determine the primary underlying etiologic factors.

Results: The most common primary etiologic factor was Familial Mediterranean Fever (FMF) (57%). In addition, rheumatoid arthritis, chronic bronchitis, tuberculosis, Crohn's disease, sarcoidosis, ankylosing spondylitis and bronchiectasis were other etiologic causes. The most commonly used biopsy for diagnosis in this study was renal biopsy (63%).

Conclusion: Further studies with large sample size are needed to confirm the results of our study and determine etiology of AA amyloidosis.

Keywords: AA amyloidosis, Familial Mediterranean Fever, AA amyloidosis primary disease etiology

Alındığı tarih: 01.06.2018

Kabul tarihi: 20.09.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ali Bakan, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Atakent Mah., 1. Sok. No: 46, 34303 Küçükçekmece / İstanbul

e-posta: dralibakan@yahoo.com.tr

Yazarların ORCID bilgileri:

A. B. 0000-0002-6192-0973, A. O. 0000-0003-1160-9340, S. A. E. 0000-0003-2631-6532, A. Ö. 0000-0002-5622-6792,
Ö. C. E. 0000-0001-5943-0302, G. Ş. K. 0000-0003-4395-4368, K. A. B. 0000-0002-2620-9991, A. R. O. 0000-0001-9007-7930

GİRİŞ

Amiloidozis, anormal şekilde katlanmış amiloid proteinlerin vücudun çeşitli organ ve dokularında ekstraselüler alanda fibriller şekilde birikmesi ile ortaya çıkan kronik bir hastalıktır ⁽¹⁾. İnsanlarda, amiloid fibrilleri oluşturan yaklaşık 30 farklı tipte amiloid proteini vardır ⁽²⁾. Dokularda amiloid birikiminin histopatolojik olarak gösterilmesi ile amiloidozisin kesin tanısı konur. Klinik olarak amiloidozis düşünüldüğünde öncelikle noninvaziv yöntemler; ciltaltı yağ dokusu ve rektum biyopsisi yeğlenmekte, gerekirse semptomlara göre böbrek ve diğer organ biyopsileri yapılmaktadır ⁽³⁾. Kronik infeksiyon ve inflamatuvar hasaslara bağlı olarak ekstraselüler alanda amiloid A (AA) proteinin birikimine sekonder gelişen amiloidoza, AA amiloidozu (sekonder amiloidoz) denir ⁽⁴⁾.

Serum Amiloid A (SAA), AA amiloidozisde depolanan fibröz proteinin prekürsör proteindir. Amiloid A proteini, SAA'nın tamamlanmamış proteolitik aktivite ürünüdür ⁽⁵⁾. SAA, inflamasyona sekonder oluşan IL-6 ve IL-1 gibi sitokinlerin etkisiyle karaciğer hücrelerinde sentezlenir, bundan dolayı uzun süreli inflamasyonda SAA düzeyinde artış olur. Aynı zamanda akut faz belirleyicilerinden olan SAA, kronik inflamatuvar uyarı ile yüksek değerlere ulaşır. Fakat çoğu durumda serumda artmış olan SAA amiloidoza yol açmaz. Yani her kronik inflamasyon sonucu amiloidoz gelişmemektedir. Çünkü tek başına artmış SAA düzeyi amiloid depolanması için yeterli değildir. Amiloidoz gelişen hastalarda AA'nın metabolize edilmesinde bir yetersizlik olduğu düşünülmektedir. Ancak yetersizliğin nedeni tam bilinmemektedir. Bunun iki olası nedeni olduğu düşünülmektedir. İlk görüşe göre, AA normalde monosit kaynaklı enzimlerin etkisi ile parçalanır ama amiloidozis de enzimatik defekt sonucu eriyemeyen AA moleküller oluşur ve monosit kaynaklı enzimler tarafından yıkılamaz sonra da ekstra selüler alanda birikir. Bir başka neden de AA molekülündeki genetik yapısal bir defekt sonucu makrofajlar tarafından yıkılmaya direnç oluşmakta ve böylece yıkılamayan AA, dokularda birikerek amiloidoza neden olmaktadır ^(6,7).

AA amiloidozis gelişmekte olan ülkelerde hâlâ daha oldukça yaygın bir hastalıktır ⁽⁸⁾. Romatoid artritli (RA) hastalarda AA amiloidoz prevalansının %5 -

%78 olduğu araştırmalarla ortaya konmuştur. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)'li hastalarda ise bu oran %10-%13'tür ⁽⁹⁾. AA amiloidozun etiyojisinde enfeksiyöz (tüberküloz, bronşiektazi, kronik piyelonefrit, osteomyelit vb.), romatizmal (romatoidartrit, ankilozan spondilit vb.) ve otoinflamatuvar (AAA vb.) gibi kronik inflamatuvar hastalıklar ve nadir olarak da malign hastalıklar yer alır ⁽¹⁰⁾. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda, AA amiloidozun etiyojik dağılımı batıdaki ülkelere benzerdir. En sık romatoid artrit bulan çalışmaların yanı sıra en sık neden olarak AAA gösteren çalışmalar da bulunmaktadır ^(1,11,12). Biz de çalışmamızda, AA amiloidoz tanısı almış ve kliniğimizde takip edilen hastaların primer etiyojilerini retrospektif olarak araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Nisan 2018 - Mayıs 2018 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde takip edilen AA amiloidoz tanılı 63 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilerek gerçekleştirildi. Hastalar hakkındaki bilgilere hastaların tıbbi muayene kayıtları incelenerek oluşturuldu. Hastaların tanıları Tel-Hashomer kriterlerine göre konuldu ⁽¹³⁾. Hastaların tamamı kolşisin kullanıyordu. AA amiloidoz tanısı için hastalara renal, rektal, duodenal, diş eti ve kemik iliği gibi çeşitli doku biopsileri yapılmıştı. Çalışmaya diyabet, hipertansiyon, karaciğer hastalığı, hipertiroidi, hipotiroidi, maligniteli ve akut/kronik enfeksiyonu olan hastalar dâhil edilmedi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, biyopsinin alındığı doku ve primer etiyojileri değerlendirildi. Bu çalışma, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı ve tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı.

İstatistik analiz

Elde edilen veriler "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 63 amiloidoz tanılı hastaların %46'sı kadındı (K/E: 29/34). Hastaların yaş ortalaması 49,6±14,8 yıldır. En genç hasta 21, en yaşlı hasta 76 yaşındaydı. Boy ortalamaları 166,5±16,1 cm ve kilo ortalamaları 66,6±5,2 kg'dır. Hastaların %22,2'sinde sigara ve %11,1'inde de alkol kullanım öyküsü vardı (Tablo 1).

Hastaların sistolik kan basınçlarının ortalaması 126±19 mm/Hg ve diastolik kan basınçlarının ortalaması 78±13 mm/Hg olarak belirlendi. Çalışmamızda, amiloidoz tanısı için en sık renal biyopsi (%63) yapıldığı görüldü. Bunun dışında, sırayla rektal (%19), duodenum (%6), dış eti (%5), kemik iliği (%5) ve serviks (%2) biyopsi alınan diğer dokular olduğu görüldü (Tablo 2).

Tablo 1. Katılımcıların demografik özellikleri.

Parameter	Amiloidoz tanılı hastalar
Yaş (yıl)	49,6±14,8
Cinsiyet K/E (n)	29/34
Boy (cm)	166,5±16,1
Kilo (kg)	66,6±5,2
Sigara kullanma öyküsü olan (n)	14 (%22,2)
Alkol kullanma öyküsü olan (n)	7 (%11,1)

Tablo 2. Biyopsi alınan dokuların dağılımı.

Biyopsi alınan doku	Sıklığı
Renal	%63
Rektal	%19
Duodenum	%6
Dış eti	%5
Kemik iliği	%5
Serviks	%2

Tablo 3. Amiloidoz hastalarının primer etiyojilerinin dağılımı.

Primer etiyojisi	Sıklığı
Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)	%57
Romatoid artrit	%13
Kronik bronşit	%8
Tüberküloz	%6
İdiopatik	%6
Crohn	%3
Sarkoidoz	%3
Ankilozan spondilit	(%2)
Bronşektazi	(%2)

Amiloidoz tanısıyla takipli, çalışmaya alınan hastaların primer etiyojilerini değerlendirdiğimizde, en sık olarak AAA (%57) belirledik. Diğer etiyojiler sırasıyla romatoid artrit (%13), kronik bronşit (%8), tüberküloz (%6), idiyopatik (nedeni bilinmeyen) (%6), Crohn (%3), sarkoidoz (%3), ankilozan spondilit (%2) ve bronşektazi (%2)'ydi (Tablo 3).

TARTIŞMA

AA amiloidozis, çözünmeyen AA proteinlerin çeşitli organ ve dokularda ekstrasellüler birikimi ile karakterize olan sistemik bir hastalıktır. Ülkemizde, AA amiloidozis en sık görülen tiptir⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Altta yatan hastalığın tedavisiyle sistemik amiloidozisin gelişimi durdurulabilir veya geciktirilebilir. Bu yüzden altta yatan hastalığın erken tanı ve tedavisi önemlidir. Bu nedenle, bu çalışmada AA amiloidozise neden olan hastalıkların ülkemizdeki dağılımını araştırmak istedik.

Çalışmamızda, ülkemizde daha önce AA amiloidozis etiyojisiyle ilgili yapılmış çalışmalara benzer şekilde en sık neden AAA bulunmuştur^(15,16).

AAA; nöbetler halinde gelen, ateşin eşlik ettiği, seröz zarların ağırlı, non-enfeksiyöz enflamasyonu ve zamanla amiloidoz gelişimi ile karakterize bir hastalıktır⁽¹⁷⁾. Otozomal resesif geçiş gösteren hastalık Yahudiler, Araplar, Ermeniler ve Türk toplumunda sık görülmektedir. AAA hastalığının prognozunu etkileyen en önemli faktör amiloidozis gelişmesidir⁽¹⁷⁾.

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar da, ülkemizde yapılan çalışmaların aksine AA amiloidozise kronik inflamatuvar bağ dokusu hastalıklarının daha çok neden olduğu gösterilmiştir^(18,19). Çalışmamız da AA amiloidozise nedeni olan diğer hastalıklar; romatoid artrit, kronik bronşit, tüberküloz, Crohn, sarkoidoz, ankilozan spondilit ve bronşektazi olduğu belirlendi ve önceki çalışmalarla uyumluydu^(1,10,15).

Çalışmamızda, belirlediğimiz tüberküloz gibi enfeksiyonların AA amiloidozis etiyojisinde ülkemizde daha önce yapılan çalışmalara göre daha az yer alması, geçen sürede bu hastalıkların tedavisinde etkin antimikrobiyal tedavinin etkin uygulanmasıyla ilgili olabilir⁽¹⁵⁾.

Çalışmamızda, AA amiloidozisli hastaların %6'sında etiyojik bir neden belirlenemedi.

Üç yüz yetmiş dört olgunun prospektif olarak izlendiği bir çalışmada, idiyopatik olguların oranı bizim çalışmamızdaki ile benzer şekilde %6 olarak bildirilmiştir⁽⁸⁾. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise idiyopatik olguların oranı %2 iken, diğer bir çalışmada ise %7 olarak bildirilmiştir^(12,15).

Klinik olarak amiloidozis düşünüldüğünde başlangıçta tanı için ciltaltı yağ dokusu, rektum, dış eti biyopsileri sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak proteinüri gibi durumlarda böbrek biyopsisi yapılmaktadır⁽³⁾. Çalışmamızda, amiloidozis tanısı için en sık böbrek biyopsisi yapıldığı belirlenmiştir. Bu bulgu daha önce yapılmış çalışmalarla benzerlik göstermektedir⁽¹⁵⁾. Bunun nedeni literatürdeki çalışmalarda da gösterildiği gibi AA amiloidozda en sık tutulan organın böbrek olması ve en sık klinik bulgunun da proteinüri olmasından kaynaklanmaktadır^(8,20,21). Amiloidoz saptama duyarlılığı en yüksek olan yöntem böbrek biyopsisidir⁽²²⁾. Hem ülkemiz de hem de gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda, AA amiloidozis tanısı için en sık uygulanan yöntemin böbrek biyopsisi olduğu gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. Bundan dolayı böbrek biyopsisi AA amiloidoz tanısında en sık kullanılan yöntemdir.

Sonuç olarak, çalışmamızda AA amiloidozisli olguların etiyojisinde en sık nedenin AAA olduğunu belirledik. Amiloidozis tanısı koymak amacıyla en sık böbrek biyopsisi kullanılmıştır. Amiloidozis etiyojisiyle ilgili yapmış olduğumuz bu çalışmanın verilerinin daha büyük örneklemli çalışmalarda desteklenmeye gereksinimi vardır.

KAYNAKLAR

1. Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 1994;8(3):627-34. [https://doi.org/10.1016/S0950-3579\(05\)80119-0](https://doi.org/10.1016/S0950-3579(05)80119-0)
2. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(6):583-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMra023144>
3. Sait Ş, Alkanat MB, Akalın T, Özsan N. Amiloidozis tanısında zorluklar: Böbrek iğne biyopsisinden kaçınılabilir mi? *Ege Tıp Derg*. 2002;41(4).
4. Pettersson T, Kontinen YT, editors. Amyloidosis-recent developments. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2010: Elsevier.
5. Röcken C, Shakespeare A. Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. *Virchows Archiv*. 2002;440(2):111-22. <https://doi.org/10.1007/s00428-001-0582-9>
6. Büyükberber S, Dumlu Ş, Örmeci N. Amiloidozis ve gastrointestinal sistem tutulumu. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 1992;12(5):346-54.
7. Kyle R, Greipp P, editors. Amyloidosis (AL). *Clinical and laboratory features in 229 cases*. Mayo Clinic Proceedings; 1983.
8. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(23):2361-71. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070265>
9. De Asúa DR, Costa R, Galván JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadi-anos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clinical Epidemiology*. 2014;6:369. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S39981>
10. Yıldız A, Tekinalp A, Hoyrazlı A, Bülent G, Aktaş N, Ayşegül O, et al. Böbrek biyopsisi ile reaktif amiloidoz tanısı alan hastaların retrospektif analizi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 38(2):63-5.
11. Yıldız A, Tekinalp A, Hoyrazlı A, Gül B, Aktaş N, Oruç A, et al. Böbrek biyopsisi ile reaktif amiloidoz tanısı alan hastaların retrospektif analizi.
12. Ensari C, Ensari A, Tümer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(8):1721-5. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh890>
13. Kocuyigit I, Yılmaz MI, Şimşek Y, Unal A, Sipahioğlu MH, Eroğlu E, et al. The role of platelet activation in determining response to therapy in patients with primary nephrotic syndrome. *Platelets*. 2013;24(6):474-9. <https://doi.org/10.3109/09537104.2012.731111>
14. Tuğlular S, Yalcinkaya F, Paydas S, Oner A, Utas C, Bozfakioğlu S, et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(11):2003-5. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.11.2003>
15. Paydas S. Report on 59 patients with renal amyloidosis. *International Urology and Nephrology*. 1999;31(5):619-31.
16. Üstebay S, Üstebay DÜ, Yılmaz Y. Ailevi Akdeniz Ateşi. *Journal of Academic Research in Medicine*. 2015;5(3).
17. Lachmann HJ, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Current opinion in Pharmacology*. 2006;6(2):214-20. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2005.10.005>
18. Westermark P. The pathogenesis of amyloidosis: understanding general principles. *The American Journal of Pathology*. 1998;152(5):1125.
19. Gertz MA, Kyle RA. Secondary Systemic Amyloidosis (AA): Response and Survival in 64 Patients. *Amyloid and Amyloidosis 1990*: Springer; 1991. p. 817-20.
20. Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones J. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *Qjm*. 2000;93(8):535-42. <https://doi.org/10.1093/qjmed/93.8.535>
21. Kyle R. Diagnosis of primary (AL) and secondary (AA) amyloidosis. *UpToDate*. 2002;10(3).