

Renal Amiloidozlu Vakalarda ACE İnhibitör Tedavinin Proteinüri Üzerine Olan Etkisi

The Effect of ACE Inhibitor Treatment on Proteinuria in Cases with Renal Amyloidosis

Hakkı ARIKAN, Gürkan YURTERİ, Özlem HARMANKAYA, Akif ERAN, Aydoğan ÖBEK

Şişli Etfal Hastanesi 1. Dahiliye ve Nefroloji Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Literatürde ACE İnhibitörlerinin son yıllarda nefrotik sendromlu hastalarda proteinüri üzerine olumlu etkisi olduğuna dair yayınlara rastlanmaktadır. Kliniğimizde nefrotik sendrom vakalarında, renal amiloidoza oldukça sık rastlanmaktadır (32%). Bu nedenle diğer nefrotik sendromlar yanında ACE inhibitörlerinin, renal amiloidozda proteinüri üzerine etkisini araştırmak istedik.

MATERYEL VE METOD: Çalışmaya, tanısı böbrek biyopsisi ile konmuş, ciddi proteinürisi olan (>3 gr/gün) 9 renal amiloidozlu hasta alınmıştır. Başlangıçta 1 hasta dışında diğerlerinin böbrek fonksiyonları normaldi. Hastaların tümü normotansifti. Kaptopril (25-100 mg/gün) tedavi verilen hastalar 1-19 ay (ortalama: 7.12 ay) takip edildi.

BULGULAR: Başlangıçta saptanan proteinüride (ortalama: 7.86 ± 4.4 gr/gün) tedavi ile (ortalama: 6.16 ± 4.12 gr/gün) saptanan azalma istatistiki açıdan anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Bir hasta ciddi hipertansiyon geliştiği için çalışmadan çıkarıldı. Tedavi sırasında 2 hastada ortostatik hipotansiyon gelişti. Serum üre, kreatinin, Na, K değerlerinde tedavi ile anlamlı bir değişiklik olmadı.

SONUÇ: Ciddi proteinürisi olan 8 renal amiloidozlu vakada kaptopril tedavisi ile proteinüride anlamlı bir azalma olmadı.

ANAHTAR KELİMELELER: Renal amiloidoz, proteinüri, kaptopril.

SUMMARY

OBJECTIVE: Although ACE inhibitors have been used to reduce proteinuria in patients with nephrotic syndrome in recent years, their effect in renal amyloidosis has not yet been investigated. Nephrotic syndrome due to renal amyloidosis is very frequent (32%) in our statistics. Therefore we intended to study the effect of ACE inhibitors on proteinuria in patients with nephrotic syndrome due to renal amyloidosis.

STUDY DESIGN: Nine patients (aged between 18-49 years, 5 males and 4 females) were included to our study. All the patients were normotensive and had normal renal function except one. The patients were commenced on captopril (25-100 mg/day) and were followed up for 1-19 months (mean follow-up period was 7 months).

RESULTS: At the end of the follow-up period proteinuria decreased from 7.96 ± 4.42 g/day to 6.16 ± 4.12 g/day. The decrease in proteinuria was not statistically significant ($p > 0.05$). No significant changes in serum urea, creatinine, sodium and potassium levels were observed. One patient was withdrawn from the study because of severe hypotension. In two patients orthostatic hypotension developed during the treatment.

CONCLUSION: This study may suggest that ACE inhibitors had no significant effect on renal amyloidosis with heavy proteinuria. Orthostatic hypotension appeared to be a major problem in the treatment with ACE inhibitors.

KEY WORDS: Renal amyloidosis, proteinuria, captopril.

Yazışma Adresi:

Dr. Hakkı Arıkan
Şişli Etfal Hastanesi
1. Dahiliye ve Nefroloji Kliniği/İST.
Tel: 231 22 09 / 1469

GİRİŞ

Amiloidoz, amorf ve fibröz yapıda bir proteinin ekst-rasellüler olarak depolanması şeklinde tarif edilebilir. Bir çok farklı klinik ve biyokimyasal amiloid formları mevcuttur. Bu protein yapısı, dokuların kongo kırmızısı ile boyandıktan sonra polarize ışık mikroskopunda incelendiğinde yeşil ve ışığı çift kırıcı olarak görülür. Amiloid fibrillerinin birikim, idyopatik olabileceği gibi çeşitli hastalıkların (kronik inflamasyon, infeksiyon, FMF...) seyri sırasında ortaya çıkabilir.

Amiloidozda böbrek tutulumu sıktır ve en sık görülen bulgu proteinürüdür (%51 oranında vakada) (1). Proteinüri asemptomatik olabileceği gibi, nefrotik sendroma neden olabilecek ölçüde fazla da olabilir. Nefrotik sendrom sıklığı AL amiloidozda % 35 (2), AA amiloidozda (%50) (3) oranında bildirilmiştir. Hematüri aşikar bir bulgu değildir. Hipertansiyon nadirdir, ancak böbrek yetersizliği gelişen vakalarda görülür (4). Diğer taraftan postural hipotansiyona sık rastlanır (2). Bu muhtemelen otonomik nöropati ve adrenal disfonksiyonuna bağlıdır.

Patolojik olarak, AA amiloidozda hemen tüm vakalarda, AL amiloidozda %50 oranında glomerüller tutulmuştur. Amiloidin ilk depolanmaya başladığı yer mezangiumdur. Daha ileri dönemde kapillerler ve tubuluslarda da bu birikim görülebilir. Tanı, çeşitli organlardan (rektum, gingiva, subkutan yağ dokusu, böbrek) alınan doku örneklerinin incelenmesi ile konur. Böbrek biopsisinin, diğer organ biopsilerine göre daha duyarlı olduğu saptanmıştır.

Son zamanlarda yapılan bir çok çalışmada, ACE inhibitörlerinin gerek diabetik nefropati gerekse primer glomerülonefritlerde proteinürüye azaltıcı etkileri diğer antihipertansiflere göre daha üstün bulunmuştur (5). Bazı otörler, ACE inhibitörlerinin, antihipertansif etkilerinden bağımsız olarak proteinürüye azaltıcı etkilerini bildirmişlerdir (6, 7). Renal amiloidozda ise ACE inhibitörlerinin proteinürüye etkisinin araştırıldığına dair bir yayına rastlanmadık.

Bu çalışmada, bir ACE inhibitörü olan kaptoprilin renal amiloidozlu vakalarda, proteinüri üzerine olan etkisi 9 hasta üzerinde incelenmiştir.

MATERYEL VE METOD

Çalışma, böbrek biopsisi ile tanısı konmuş olan 9 renal amiloidozlu hasta üzerinde yapıldı. Hastaların yaşları 18-49 yıl (ortalama: 33.17 ± 11.03 yıl) arasında değişmekte olup, 5'i erkek, 4'ü kadındı. Tanı böbrek biopsi materyalinin kongo kırmızısı ile boyandıktan sonra polarize ışık mikroskopunda incelenmesi ile kondu.

Renal amiloidozu olup ciddi proteinürisi (>3 gr/gün) olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Son dönem böbrek yetersizliği olanlar, dialize girenler, hipotansiyonu olanlar, ciddi karaciğer, gastrointestinal veya hemotolojik hastalığı olanlar, dekompanse kalp yetersizliği olanlar, gebeler ve laktasyon döneminde olanlar çalışmaya alınmadı.

Hastalara kaptopril dozu 25 mg/gün olarak başlandı ve doz hastaların sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde olacak şekilde 100 mg/gün'e kadar artırıldı.

Serum biyokimyasal tetkikleri, tam kan sayımı, idrar analizi, 24 saatlik idrarda proteinüri ilk iki ay içinde haftada bir, sonraki dönemde ise ayda bir kez kontrol edildi. Böbrek fonksiyonları seri olarak ölçülen serum üre ve kreatinin değerleri dikkate alınarak değerlendirildi. 24 saatlik idrarda proteinürüye Esbach metodu ile bakıldı. Ciddi hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg) tedavinin devamını imkansız kılan bir faktör kabul edilerek, çalışmadan çıkarılma kriteri olarak planlandı. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi student t testine göre yapıldı.

Bulgular	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Proteinüri (g/gün)	7.96 ± 4.42	6.16 ± 4.12	($p > 0.05$)
Kan Basıncı (mmHg)			
Sistolik	111.87 ± 12.96	101.87 ± 13.07	($p > 0.05$)
Diastolik	75 ± 10	65 ± 11.95	($p > 0.05$)
Üre (mg/dl)	37.87 ± 27.37	31.37 ± 18.25	($p > 0.05$)
Kreatinin (mg/dl)	1.09 ± 0.77	1.38 ± 0.83	($p > 0.05$)
K (mEq/L)	4.06 ± 0.48	4.29 ± 1.33	($p > 0.05$)
Na (mEq/L)	142 ± 3.77	142.5 ± 2.62	($p > 0.05$)

Tablo 1: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası klinik ve biyokimyasal bulguları

BULGULAR

Başlangıçta tüm hastalarda ciddi düzeyde proteinüri (ortalama: 7.96 ± 4.42 gr/gün) vardı. Bir hastada orta derecede renal yetersizlik mevcuttu (serum kreatinin 2.93 mg/dl). Diğer sekiz hastanın renal fonksiyonları normaldi (serum kreatinin < 1.5 mg/dl). Hastaların tümünün kan basıncı normaldi (ortalama sistolik kan basıncı 111.87 ± 12.96 mmHg, diastolik kan basıncı 75 ± 10 mmHg).

Kaptopril tedavisi verilen hastalar 1-19 ay (ortalama 7.12 ay) takip edildi. Bir hasta, tedavinin başlangıcında ciddi hipertansiyon gelişmesi üzerine çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmada elde edilen sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Başlangıçta saptanan proteinüride (ortalama: 7.96 ± 4.42 gr/gün) tedavi ile (ortalama: 6.16 ± 4.12 gr/gün) saptanan azalma istatistiki açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Hastaların tedavi ile sistolik ve diastolik kan basınçlarında, serum üre, kreatinin, Na ve K değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadı. Tedavi esnasında iki hastada ortostatik hipotansiyon gelişti.

TARTIŞMA

Kliniğimizde nefrotik sendrom vakalarında renal amiloidoza oldukça sık rastlanmaktadır (%32). Renal amiloidozda, proteinüriyi azaltmak için çeşitli tedaviler denenmiştir. AL amiloidozda, prednizolon ve melfalan tedavisi ile bazı hastalarda, proteinüride %50'lik bir azalma tespit edilmiştir (1). Nefrotik düzeyde proteinürisi olan bir grup hastada, nonsteroidal antiinflamatuvar droglarda proteinüride azalma olduğu gözlenmiştir (1). Kolşisinine ise sadece FMF vakalarında nefrotik sendrom gelişme riskini azalttığı saptanmıştır (8).

Son zamanlarda nefrotik sendromlu hastalarda ACE inhibitörlerinin proteinüri üzerine olumlu etkisi olduğuna dair yayınlara rastlanmaktadır. Apperloo ve arkadaşları (9) 14 glomerülopatili hastada 16 hafta enalapril ($5-40$ mg/gün) tedavisi ile proteinüride %55'lik bir azalma; Heeg ve arkadaşları (10) 12 böbrek hastasında uzun süreli lisinopril ($2.5-20$ mg/gün) tedavisi ile proteinüride %45'lik bir azalma tespit etmişlerdir. Kloke ve arkadaşları (11) 13 glomerülonefritli vakada benzapril (20 mg/gün) ile proteinüride %42'lik bir düşme olduğunu gözlemlemişlerdir.

Toplam 1124 hasta (558'i diabetik olmayan) üzerinde yapılan ve 41 ayrı çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, ACE inhibitörlerinin diğer antihipertansif ilaçlara göre, kan basıncını azaltıcı etkilerinin benzer olmasına karşılık, proteinüriyi daha fazla azalttıkları bildirilmiştir (5). Bundan dolayı ACE inhibitörlerinin antiproteinürik etkisinin bir kısmının, antihipertansif etkisinden farklı bir mekanizma ile olduğu düşünülmüştür. Bu ek mekanizma ile ilgili çeşitli hipotezler vardır. Örneğin, ACE inhibitörlerinin intraglomerüler basıncı diğer antihipertansif ilaçlardan daha fazla düşürdükleri tespit edilmiştir (12). Bazı araştırmacılar, bu ajanların glomerüllerdeki defekti düzelterek proteinüriyi azalttıklarını söylemektedirler (13, 14).

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada, ağır proteinürisi olan renal amiloidozlu sekiz vakada bir ACE inhibitörü olan kaptopril tedavisi ile proteinüride anlamlı bir azalma olmadı. Ek olarak, ACE inhibitör tedavisi ile, zaten hipotansiyona eğimli olan amiloidoz vakalarında, ortostatik hipotansiyon bir sorun olarak karşımıza çıktı.

KAYNAKLAR

- 1 Van Dertlem GK, Van Risswijk MH: Amyloidosis. In Textbook Of Clinical Nephrology. Eds Cameron S, Davidson M, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E. Oxford University Press, New York, 1992, 545-561.
- 2 Kyle RA, Geipp PR: Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. Mayo Clinic Proceedings, 58, 665-83, 1983.
- 3 Cohen AS: Amyloidosis. New England Journal of Medicine, 227, 522-30, 1967.
- 4 Jonjzen S: Clinical and diagnostic features of amyloidosis. Thesis, University of Groningen, 1985.
- 5 Gansewoort RT, Sluiter WJ, Hemelder MH, et al: Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: A meta-analysis of comparative trials. Nephrol Dial Trans, 10, 1963-1974, 1995.
- 6 Rutberg S, Aperia A, Freyschuss J, Persson B: Enalapril reduces microalbuminuria in young normotensive type I (insulin-dependent) diabetic patients irrespective of its hypotensive effect. Diabetologia, 33, 470-476, 1990.
- 7 Valentino VA, Wilson MD, Weart W: A perspective on converting enzyme inhibitors and calcium channel antagonists in diabetic renal disease. Arch Int Med, 151: 2367-2372, 1991.
- 8 Zemer D, Pras M, Sohar E, et al: Colchicine in the prevention treatment of amyloidosis of familial Mediterranean fever. New England Journal of Medicine, 14, 1001-5, 1986.
- 9 Aperloo AJ, de Zeeuw D, Switer HE, de Jong PE: Differential effects of enalapril and atenolol on proteinuria and renal hemodynamics in non-diabetic renal disease. Br Med J, 303: 821-824, 1991.
- 10 Heeg JE, de Jong PE, Van der Ham GK, de Zeeuw D: Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. Kidney Int, 36: 272-279, 1989.
- 11 Kloke HS, Wetzels JFM, Van Hammersuelt HW, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibition and the combination of a beta-blocker and a diuretic are equally effective in lowering proteinuria in patients with glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant, 8: 803-813, 1993.
- 12 De Jong PE, Anderson S, de Zeeuw D: Glomerular preload and afterload reduction as a tool to lower urinary protein leakage: Will such treatments also help to improve renal function outcome? J Am Soc Nephrol, 3: 1333-1341, 1993.
- 13 Morelli E, Loon N, Meyer T, Peters W, Meyers BD: Effects of converting enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy. Diabetes, 39: 76-82, 1990.
- 14 Thomas DM, Hills AN, Coles GA, Davies M, Williams JD: Enalapril can treat proteinuria or glomerulonephritis without detriment to systemic or renal hemodynamics. Am J Kidney Dis, 18: 38-43, 1991.