

Jeneralize Püstüler ve Artropatik Psoriazisli Bir Hastada Gastrointestinal Amiloidoz Gelişimi

Gastrointestinal Amyloidosis in a Patient with Generalized Pustular and Arthropathic Psoriasis

A. Tülin Mansur, Nihat Akbayır*, Sevil Gündüz, Önder Peker**
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği ve **Patoloji Bölümü
*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amiloidoz, amiloid adı verilen, dallanma göstermeyen lif yapısında bir proteinin hücre dışında birikimiyle karakterize, heterojen bir grup hastalığı kapsar. Sekonder amiloidoz kronik inflamatuvar veya infeksiyöz hastalıkları olanlarda gelişir. Psoriasis sık görülen inflamatuvar bir deri hastalığı olmasına karşın, eşlikte amiloidozun bulunması çok nadirdir ve literatür taramalarına göre, bugüne dek sadece 40 olguda tanımlanmıştır.

Burada 27 yaşında ve üç yıldır lokalize plak tipi psoriazisi olan, daha sonra jeneralize püstüler ve spondylartropatik psoriazis geliştiren, HLA-B27 fenotipine sahip bir erkek hasta sunulmaktadır. Psoriasis lezyonlarının yaygınlaşması ve püstüler karakter kazanmasıyla birlikte hastada nefrotik sendrom ortaya çıktı ve üst gastrointestinal traktusun endoskopik biyopsilerinin histopatolojik incelemesiyle sekonder amiloidoz tanısı kondu. Kolşisin başlanmasına karşın, nefrotik sendrom hızlı ve ilerleyici bir seyir gösterdi ve hasta tedavinin 15. gününde kaybedildi.

Literatürdeki olguların birçoğu gibi, olgumuzda da HLA-B27 fenotipi yanısıra psoriatik artropati mevcuttu ve bu faktörlerin amiloid birikimine yatkınlık oluşturduğu düşünüldü.

Sunulan olguyla, nadir olmakla birlikte psoriaziste de hızlı bir seyir gösteren, hatta ölümcül olabilen sekonder amiloidozun gelişebileceği vurgulanmaktadır. (*Turkderm 2006; 40 (Özel Ek B): B60-B63*)

Anahtar Kelimeler: Amiloidoz, psoriasis, psoriatik artrit

Summary

Amyloidosis is a heterogenous group of disorders, characterized by extracellular deposition of a branching fibrillar protein, named amyloid. Secondary amyloidosis occurs in patients with chronic inflammatory or infectious processes. Although psoriasis is a common inflammatory skin disorder, associated amyloidosis is very rare and to our knowledge, has been described in only 40 cases.

We describe a 29-year-old male with a HLA phenotype B27 who had had localized psoriasis for three years which progressed to generalized pustular and spondylarthropathic form. As the psoriatic lesions became generalized and pustular, the patient developed nephrotic syndrome. Secondary amyloidosis was diagnosed based on the endoscopic biopsies of the gastrointestinal tractus. Although colchicine was begun, nephrotic syndrome showed a rapid and progressive course and the patient died on the 15th day of colchicine treatment.

As the many cases in the literature, our case also showed the expression of HLA phenotype B27 and had psoriatic arthropathy, suggesting these factors to be predisposing of amyloid deposition.

By the present case, we once more delineate that, though rarely, psoriasis can be complicated with secondary amyloidosis which may have a very rapid course and even fatal outcome. (*Turkderm 2006; 40 (Suppl B): B60-B63*)

Key Words: Amyloidosis, psoriasis, psoriatic arthritis

Amiloidoz, amiloidin hücre dışı birikimiyle karakterize heterojen bir grup hastalığı kapsar. Amiloid ince, dallanma göstermeyen lif yapısında, dokularda şeffaf ve amorf birikintiler şeklinde görülen bir proteindir. Amiloidoz biyokimyasal ve klinik özellikler açısından farklılık gösteren birçok alt tipe sahiptir. Siste-

mik amiloidoz, multipl miyeloma eşlik eden 'primer' ve romatoid artrit, osteomyelit ve ailesel Akdeniz ateşi gibi çeşitli inflamatuvar ve infeksiyöz hastalıklar sonucu gelişen 'sekonder' olmak üzere iki guruba ayrılır. Amiloidin en sık görülen biyokimyasal tipleri sekonder ve bazı ailesel amiloidoz tiplerinde bulunan

Yazışma Adresi: Dr. A.Tülin Mansur, Selamiçeşme, Güzel sok, Özberk Apt. No.:16/15, 34730 Kadıköy, İstanbul, Türkiye
Tel.: 0216 356 60 50 Fax: 0216 411 38 93 E.mail: tulinmansur@hotmail.com **Alındığı tarih:** 02.11.2004 **Kabul tarihi:** 05.05.2005



amiloid A (AA) ve primer amiloidozda bulunan amiloid L (AL)'dir^{1,2}.

Psoriasis sık görülen inflamatuvar bir deri hastalığı olmasına karşın, eşlikte amiloidozun bulunması nadir görülen bir durumdur. 1965'te bildirilen ilk olgu dışında, literatürde psoriasis-amiloidoz birlikteliği gösteren sadece 39 olgu bulunmaktadır³. Burada jeneralize püstüler ve artropatik psoriazisli bir hastada sekonder sistemik amiloidoz gelişimi bildirilmektedir.

Olgu

Jeneralize, ağrılı ve sulantılı bir deri döküntüsüyle başvuran 29 yaşındaki erkek hasta kliniğimize yatırıldı. Hastada üç yıldır saçlı deri ve ekstremitelerde plak tipi psoriasis mevcuttu ve deri lezyonları dışında başka bir sağlık sorunu bulunmuyordu. Polikliniğimize gelişinden 15 gün önce hastada yüksek ateş ve balgamlı öksürük geliştiği, ardından deride hızla tüm vücuda yayılan kızarma, şişme, kabuklanma ve soyulmalar olduğu öğrenildi.

Halsizlik ve yaygın eklem ağrılarında yakın ve genel durumu orta olan hastanın fizik muayenesinde belirgin solukluk ve yaygın ödem saptandı. Ateş, lenfadenopati ve hepatomegali mevcut değildi. Diğer sistemlerin muayenesi patolojik bulgu vermedi. Bilinç açık, kooperasyon tamdı. Tüm vücut derisinde skuamalar ve sarımsı ya da hemorajik krutlarla örtülü geniş eritemli ve erode alanlar görüldü (Şekil 1). Yer yer, araya serpilmiş şekilde 1-2 mm çaplı püstüller dikkati çekiyordu. Oral ve genital mukoza normaldi. İlk laboratuvar incelemelerinde Hb %6.8 mg/dl, Htc %22.7, eritrosit sayısı 3.4 milyon/mm³ (poikilositoz, anizositoz, hipokromi ve mikrositozla birlikte), lökosit sayısı 21.000/mm³, trombosit sayısı 966000/mm³, ferritin 453 ng/ml (N:30-400), demir 75 µgr/dl (N:35-150), total demir bağlama kapasitesi 124 µgr/dl (N:110-370), sedimentasyon 50 mm/sa, CRP 86.6 mg/L (N:<6), albumin 1.5 gr/dl (N:3.4-5.0), total protein 5.2 gr/dl (N:6.4-8.2), kan üre azotu 49 mg/dl (N:7-18), kreatinin 5.7 mg/dl (N:0.60-1.30), ürik asit 16 mg/dl (N:2.6-7.2), kalsiyum 8.1 mg/dl (N:8.8-10.5), sodyum 129 mEq/L (N:136-145), potasyum 5.2 mEq/L (N:3.5-5.1), kreatinin klirensi 23.7 ml/dk (N:80-120). Tam idrar tahlilinde proteinüri (150 mg/dl), mikroskopik hematüri (her alanda 10-



Şekil 1. Bacakta püstüller, skuamalar ve hemorajik krutlarla seyreden erüpsiyon

15 eritrosit) saptandı. Tekrarlanan testlerde 24 saatlik idrarda protein çıkışı 1-3.9 gr arasında değişmekteydi. Diğer biyokimyasal testler normal sınırlardaydı. Hepatit A, B, C, HIV, HSV tip 1 ve 2 için yapılan serolojik testler, VDRL, TPHA negatif bulundu. ANA, anti-dsDNA, RF, ASO, CEA, IgM, IgG, IgA normal sınırlarda veya negatifti. Doku grupları tayini sonucunda hasta HLA-B27 fenotipi gösterdi.

Deri kültürlerinde metisiline duyarlı stafilococcus aureus üredi. İdrar, boğaz sürüntüsü ve kan örneklerinin bakteriyolojik kültürlerinde üreme olmadı. Akciğer grafisinde sol plevrada minimal efüzyon görüldü. Lumbosakral bölge grafilerinde bilateral sakroiliitis saptandı. Batın ultrasonografisi normal özelliklerde karaciğer ve splenomegali (175 mm uzunluğunda) gösterdi. Böbreklerin boyutları normal sınırlardaydı, ancak renal parenkim ekojenitesi çift taraflı olarak II. derecede arttı ve kortikomedüller sınırlar net seçilemiyordu. Lezyonlu bir deri örneğinin histopatolojik incelenmesinde parakeratoz, psoriaziform akantoz, fokal Munro abseleri, suprapapiller incelme, hipogranuloz, ender olarak apoptotik keratinositler, dermal papillalarda ödem, damar çoğalması ve perivasküler lenfositik infiltrasyon saptandı ve bulgular psoriazisle uyumlu bulundu.

Jeneralize püstüler psoriazis tanısını izleyerek hastaya 10 gün süreyle 80 mg/gün dozunda metilprednizolon ağızdan verildi ve doz her hafta yarı yarıya azaltılarak 16 mg/gün idame dozuna geçildi. Hastanın genel durumunun bozuk oluşu, böbrek patolojisi ve derin anemisi nedeniyle metotreksat veya siklosporin tedavisine başlanamadı. Sistemik steroid tedavisine ek olarak anemi ve hipoproteineminin düzeltilmesi amacıyla eritrosit süpsansiyonu ve albumin infüzyonları, derideki sekonder stafilococcus infeksiyonu için intravenöz ampisilin-sulbaktam tedavisi uygulandı. Bu tedavilerle deri lezyonlarında azalma sağlandı ve periferik ödem kısmen geriledi. Ancak kortikosteroidin dozunun azaltılmasıyla yeni püstüller oluşmaya başlayınca hastaya 16 mg/gün metilprednizolona ek olarak 25 mg/gün asitretin başlandı ve bu tedaviyle lezyonlar kontrol altına alındı.

Bu süre boyunca anemi, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği, serum kreatinin düzeyinde yükseklik, proteinüri, hipokalsemi, hipoproteinemi küçük değişikliklerle sebat etti. Hastada mevcut bulgulara ek olarak inatçı epigastrik hassasiyet ve ağrı gelişti. Kan basıncı 120/80 ve 160/90 mmHg arasında dalgalanma gösteriyordu. Göz muayenesinde her iki gözde I. derece hipertansif retinopati saptandı. Jeneralize püstüler ve artropatik psoriazisin varlığı, nefrotik tipte masif proteinüri, serum kreatinin ve üre düzeylerinin yüksekliği hastada sekonder böbrek amiloidozu gelişimi olasılığını aklı getirdi; ancak komplikasyon riskinin yüksek oluşu nedeniyle böbrek biyopsisi yapılamadı. Epigastrik ağrı nedeniyle yapılan üst gastrointestinal traktus endoskopisi III. derece reflü özofajiti ve antral gastrit varlığını ortaya koydu. Özofagus, antrum ve duodenumdan alınan örneklerin histopatolojik incelemesinde Kongo kırmızısı boyasıyla amiloid birikintilerine rastlandı (Şekil 2). Potasyum permanganatla muamele sonucunda amiloid birikintileri boyaya karşı afinitelerini yitirerek, amiloidin AA tipinde olduğunu gösterdi (Şekil 3). Deri biyopsi örneğinin Kongo kırmızısıyla boyanması sonucunda ise amiloid saptanmadı.

Sekonder amiloidoz tanısının konmasıyla hastaya 1.5 mg/gün kolşisin başlandı. Tedavinin 15. gününde hızla ilerleyen şiddetli dispne ve taşikardinin geliştiği hasta üremi ve kalp yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

Tartışma

Sekonder sistemik amiloidoz akne konglobata, Behçet hastalığı, lepromatöz lepra ve bazal hücreli karsinom gibi çeşitli kronik, inflamatuvar, infeksiyöz ve neoplastik deri hastalıklarına eşlik eder^{1,2,4,5}.

Bugüne kadar psoriazis ve amiloidozun birlikte olduğu az sayıda olgu bildirilmiştir^{3,6,7,8}. Bu hastaların birçoğu psoriatik artropati, bazıları da püstüler psoriazis tanısı almıştı ve amiloidoz saptandığında psoriazis ortalama 14.4 yıldır mevcuttu. Psoriazise eşlik eden sekonder amiloidozda amiloid birikimi sıklıkla böbrekler, gastrointestinal traktus veya her iki sistemde birden görülmektedir^{7,8}. Olgumuz ciddi seyirli püstüler ve artropatik psoriazise sekonder olarak gelişen amiloidoz için tipik bir örnektir ve üst gastrointestinal traktusta yaygın amiloid birikimi saptanmıştır.

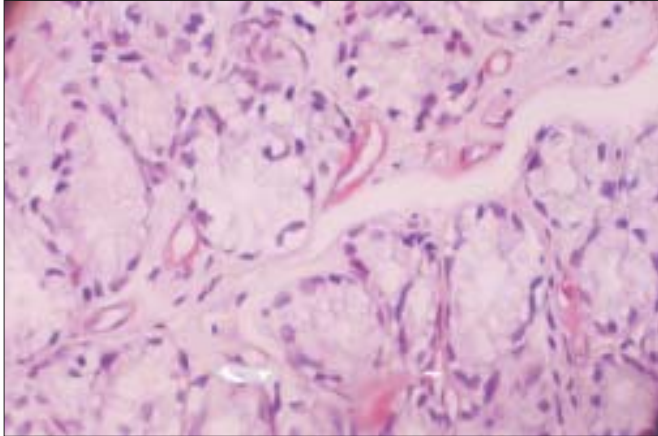
Sistemik amiloidozda gastrointestinal traktus tutulumu sık gözlenir. Otopsi sonuçları bu bölgenin %70-100'e varan

oranlarda etkilendiğini göstermektedir⁹. Tada ve ark.nın çalışması amiloidoz tanısında özofagus, mide ve ince barsaklardan alınan örneklerin histopatolojik incelemesinin sırasıyla %72, %95 ve %100 duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir¹⁰. Olgumuzda nefrotik sendroma ilişkin klinik ve laboratuvar bulguların yanısıra, epigastrik hassasiyet ve ağrı gibi gastrointestinal sistem bulgu ve belirtileri de mevcuttu. Amiloidozun gastrointestinal sistemi etkilediği olguların %30-60'ı belirti vermektedir¹¹. Bunlar içinde gastroözofageal reflü, gastroparezi, kronik diyare, malabsorbsiyon, üst ve alt gastrointestinal sistem kanaması, obstrüksiyon, psödoobstrüksiyon, iskemik kolit, infarktüs ve perforasyon sayılabilir^{9,12}. Sistemik amiloidozlu hastaların 1/3-1/2'sinde böbrek tutulumu olduğu bildirilmiştir¹³. Olgumuzda böbrek tutulumunu belgeleme olanağı bulamadık, ancak bir başka nedene bağlanamayan nefrotik sendromun hızla gelişimi amiloidin böbrekleri de etkilemiş olabileceğini akla getirmektedir.

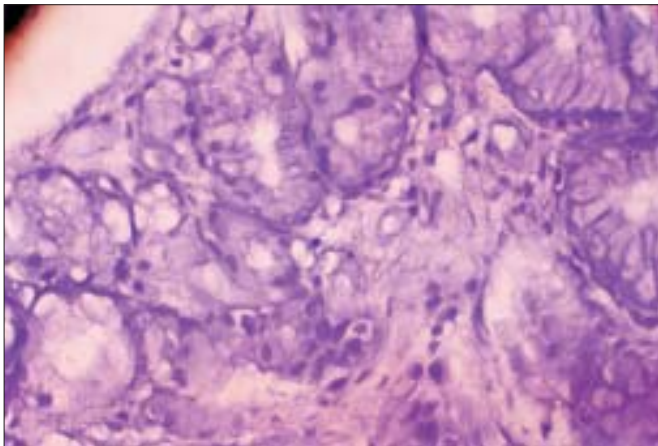
Uzun süren, şiddetli ve yaygın deri ve/veya eklem tutulumuna bağlı inflamasyon sekonder amiloidozun psoriazise birlikte görülmesini açıklayabilir. Literatürde bildirilen hastaların %85'inde artropati de mevcut olduğundan, bu durumun psoriatik hastalarda amiloidoz gelişimini kolaylaştırdığı düşünülebilir. Olgumuzda mevcut olan spondilartropati bu ilişkiyi desteklemektedir. Amiloidozun başlamasında inflamatuvar uyarının tipi, hastanın genetik özellikleri ve kullanılan ilaçlar gibi birçok faktörün rol oynaması muhtemeldir. Böbrek amiloidozu ve psoriazisi olan hastaların %50'sinden fazlasında HLA-B27'nin saptanması genetik yatkınlığın rolüne işaret etmektedir³. Olgumuz da HLA-B27 pozitifliği göstererek bu gözlemi doğrulamaktadır. Hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş amiloidoz modellerinde T hücrelerinde belirgin bir depresyon gösterilmiştir⁷. Bu gözlem amiloid yapısında immün mekanizmaların işe karışabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle sekonder amiloidoz gelişiminde immünsüpresif tedaviler kritik bir öneme sahip olabilir. Olgumuza yaklaşık 2 ay süreyle sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır ve iyatrojenik immünsüpresyon amiloid üretimi sürecini hızlandırmış olabilir.

Sekonder sistemik amiloidozda kolşisin tedavisi etkinliğine ait pek çok yayın bulunmaktadır. Amiloid birikiminin erken dönemlerinde proteinin daha kolay mobilize olduğu, dolayısıyla kolşisin daha başarılı sonuçlar verdiği ileri sürülmüştür⁷. Buna karşın olarak, bazı yayınlar kolşisin sadece amiloidozun önlenmesinde değil, nefrotik sendromun geri döndürülmesinde de yararlı olduğuna işaret etmektedirler. Bu yayınlarda nefrotik sendromun uzun süreli (30-57 ay) kolşisin tedavisiyle tam olarak gerilediğinden söz edilmektedir^{3,5,14,15}. Bununla birlikte psoriazis ve amiloidozlu hastaların %59'unda böbrek yetmezliği geliştiği ve %56'sının amiloidoz tanısı konduktan kısa süre sonra kaybedildiği de bildirilmiştir³. Olgumuzda kolşisin çok kısa bir süre kullanılabildiğinden, ilacın etkinliğinin tam olarak değerlendirilebilmesi mümkün olmamıştır ve bu kısa süreli tedavi ölümcül sonuçlanmamıştır.

Sonuç olarak, sunulan olgu sekonder amiloidoz gelişiminin, psoriazisin ciddi, hatta ölümcül olabilen bir komplikasyonu olabileceğini vurgulayan bir örnektir.



Şekil 2. Antrumdan alınan biyopsi örneğinde damar duvarlarında amiloid birikintileri görülmektedir. (Kongo kırmızısı, x200)



Şekil 3. Aynı biyopsi örneğinin potasyum permanganat ile muamelesi sonucunda Kongo kırmızısına afinite kaybolmuştur

Kaynaklar

1. Breathnach SM: Amyloid and amyloidosis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1-16.
2. Coran RS, Kumar V, Collins T: Robbins pathologic basis of diseases. 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999:251-9.
3. Kagan A, Husza'r M, Fromkin A, Rapoport J: Reversal of nephrotic syndrome due to AA amyloidosis in psoriatic patients on long-term colchicine treatment. *Nephron* 1999;82:348-53.
4. Perez-Villa F, Campistol JM, Fernando J, Botey A: Renal amyloidosis secondary to acne conglobata. *Int J Dermatol* 1989;28:132-3.
5. Dilsen N, Konice M, Aral O, Erbenli T, Uysal V, Kocak N, Ozdoğan E: Behcet's disease associated with amyloidosis in Turkey and in the world. *Ann Rheum Dis* 1988;47:157-63.
6. Mackie RM, Burton J: Pustular psoriasis in association with renal amyloidosis. *Br J Dermatol* 1974;90:567-71.
7. Tsuda S, Maetema Y, Yamamoto N, Sasai Y, Yoshida K: Secondary amyloidosis complicating arthropathic psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:141-4.
8. Wittenberg GP, Oursler JR, Peters MS: Secondary amyloidosis complicating psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:465-8.
9. Friedman S, Janowitz HD: Systemic amyloidosis and the gastrointestinal tract. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:595-614.
10. Tada S, Iida M, Iwashita A, Matsui T, Fuchigami T, Yamamoto T, Yao T, Fujishima M: Endoscopic and biopsy findings of the upper digestive tract inpatients with amyloidosis. *Gastrointest Endos* 1990;36:10-14.
11. Gilat T, Spiro H: Amyloidosis and the gut. *Am J Dig Dis* 1968;13:619-33.
12. Lee JG, Wilson JA, Gottfried MR: Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *South Med J* 1994;87:243-47.
13. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M: The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997;337:898-909.
14. Zemer D, Livneh A, Langevitz P: Reversal of the nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Ann Int Med* 1992;116:426.
15. Fak AS, Ozener C, Akoglu E: Colchicine and secondary amyloidosis. *Ann Int Med* 1992;117:795.