

TÜBERKÜLOZ, BÖBREK YETMEZLİĞİ VE KEMİK İLİĞİNDE AMİLOİDOZ (Olgu Bildirimi)

Dr. İlkser AKPOLAT¹, Dr. Yakup Sancar BARIŞ¹,

Dr. Tefvik GÜMÜŞ², Dr. Arzu ENSARİ³, Dr. Tekin AKPOLAT²,

Dr. Levent ERKAN⁴, Dr. Bedri KANDEMİR¹

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı¹, İç Hastalıkları

Anabilim Dalı², Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı⁴, SAMSUN

Ankara Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı³, ANKARA

- ✓ Tüberküloz tüm dünyada yaygın ve kronik bir hastalıktır. Amiloidoz sistemik bir hastalıktır ve tüberkülozun iyi bilinen bir komplikasyonudur. Amiloidoz tanısı için doku biyopsi gereklidir ve biyopside en sık tercih edilen dokular böbrek ve rektumdur. Bu yazıda kemik iliğinde amiloidoz gösterilmiş böbrek yetmezliği olan tüberkülozlu bir hasta sunulmuştur. Hastaya kanama eğilimi ve solunum sıkıntısı nedeni ile böbrek ve rektal biyopsi yapılamamıştır. Kemik iliği biyopsisinde yapılan Kongo kırmızısı boyası ile amiloidoz tanısı konmuş ve monoklonal antikor kullanılarak yapılan immünohistokimyasal çalışmada AA tip amiloid fibrilleri gösterilmiştir. Böbrek yetmezliği ve solunum sıkıntısı olan hastalarda amiloidoz tanısı için başlangıçta kemik iliği biyopsisi kullanılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz, kemik iliği, amiloidoz

- ✓ **Tuberculosis, Renal Failure and Amyloidosis in the Bone Marrow (Case Report)**
Tuberculosis is a worldwide and chronic disease. Amyloidosis is a systemic disease and it is a well known complication of tuberculosis. Biopsy of the involved organ is required for the diagnosis of amyloidosis and most common used tissues for biopsy are rectum and kidney. In this paper, a patient with renal failure, tuberculosis and amyloidosis, which was shown in the bone marrow is presented. Renal and rectal biopsy could not be performed to the patient because of bleeding tendency and respiratory distress. Bone marrow biopsy showed amyloidosis by Congo Red stain and immunohistochemical study using monoclonal antibodies against AA type amyloid fibrils revealed AA type amyloidosis. Bone marrow biopsy should be used initially for the diagnosis of amyloidosis in the patients with renal failure and respiratory distress.

Key words: Tuberculosis, bone marrow, amyloidosis

GİRİŞ

Tüberküloz tüm dünyada yaygın, yavaş ilerleyen ve sinsi bir hastalıktır⁽¹⁾. Ülkemizde tüberkülozlu hasta sayısı son yıllarda artmaktadır; bu hastalar içinde özellikle tedaviye dirençli basillerle oluşmuş hasta sayısı azımsanmayacak boyutlardadır. Gerek tüberküloz hastalığının seyri, gerekse tüberküloz tedavisine bağlı olarak böbreklerde birçok problem ortaya çıkabilir, hastalarda böbrek yetmezliği gelişebilir⁽²⁾. Tüberkülozlu hastalarda böbrek yetmezliğinin en sık nedenleri hastalığın genitoüriner sistemi tut-

ması, ilaçlara bağlı nefrotoksisite ve amiloidozdur. Amiloidoz protein yapıda, fibriller içeren çözünmeyen bir maddenin hücre dışı dokuda birikimi ile kendini gösteren, birçok organ yetmezliğine yol açan sistemik bir hastalıktır⁽³⁻⁵⁾. Amiloidoz tutulumu böbrekte sıklıkla nefrotik sendroma neden olur. Amiloidoz tanısı dokuda amiloid birikiminin gösterilmesi ile konur. Bu yazıda, böbrek yetmezliği ve tüberkülozu olan bir hastada kemik iliği biyopsisi ile gösterilmiş bir amiloidoz vakası sunulmuş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU BİLDİRİMİ

28 yaşında, erkek hasta halsizlik, ağızdan kan gelmesi ve bulantı yakınması ile yatırıldı. Hastanın bu yakınmalarla Göğüs Hastalıkları Hastanesine başvurduğu, orada yapılan incelemelerinde böbrek yetmezliği saptanarak hastanemize sevk edildiği öğrenildi. Hastanın öyküsünden 10 yıl önce tüberküloz tanısı aldığı ve düzensiz ilaç kullandığı saptandı. Hastanın fizik incelemesinde dikkati çeken bulgular; kan basıncı 90/70 mmHg, solunum sayısı 32/dakika, nabız sayısı 96/dakika ve vücut ısısı 36.5°C, genel durumu orta, konjunktiva soluk, solunum sıkıntılı, her iki akciğerde yaygın krepitan raller ve pretibial ++/++ ödem idi. Hastanın laboratuvar incelemesinde aşağıdaki bulgular saptandı. İdrar incelemesi: pH 6.0, dansite 1015, protein 300 mg/dl, glukoz 100 mg/dl, mikroskopi bol lökosit, 18-20 eritrosit. Hemoglobin 8.8 gr/dl, Beyazküre 12.800/mm³, Trombosit 659.000/mm³, Sedimentasyon 145 mm/saat, kan üre azotu (BUN) 92 mg/dl, açlık kan şekeri 74 mg/dl, serum sodyum 131 mEq/L, potasyum 4.2 mEq/L, klor 104 mEq/L, Total bilirubin 0.4 mg/dl, alkalın fosfataz 142 U/L, ALT 18 IU/L, AST 29 IU/L, Total protein 4.8 gr/dl, albümin 1.5 gr/dl, kolesterol 374 mg/dl, trigliserid 631 mg/dl, ürik asit 8.5 mg/dl, kreatinin 15.1 mg/dl, kalsiyum 8.7 mg/dl, fosfor 14.1 mg/dl. Elektrokardiyografide özellik yok. Önarka akciğer grafisi: Sol üst bölgede bir kavite etrafında infiltrasyon ve sağ üst zonda infiltrasyon. Abdominal ultrasonografi: Böbrek boyutları normal sınırlarda. Balgam incelemesi: Aside dirençli bakteri pozitif. Esbach: Günde 15 gram. Boğaz, kan ve idrar kültüründe üreme yok. ASO negatif, CRP negatif, Lateks negatif.

Kemik iliği biyopsisi: Hematoksilen-eozin boyanmasında normosellüler kemik iliği gözlemlendi. Kongo kırmızısı ile boyanma pozitif

idi. Monoklonal antikor kullanıldığı için potasyum permen-ganat boyası yapılmadı. Monoklonal antikor (fare, DAKO) kullanılarak yapılan immüno-peroksidaz (streptavidine-biotin-peroksidase kit, Maxitags, Immunon) boyanmasında kemik iliğinde AA tipi amiloid gösterildi.

Klinik seyir ve izlem: Hasta bir süre destekleyici tedavi (proteinden kısıtlı diyet, tuz kısıtlaması, kan transfüzyonu, alüminyum hidroksit...) ile izlendi. Femoral vene çift lümenli kateter uygulanarak hemodiyaliz tedavisi uygulandı. Hastaya 4'lü antitüberküloz tedavi (ethambutol, ofloxacın, INH, rifampin) başlandı. Kronik diyaliz tedavisi planlanan hastaya arteriyovenöz fistül açıldı. Ateşi çıkan, solunum sıkıntısı artan hastanın genel durumu giderek kötüleşti ve hasta kaybedildi.

TARTIŞMA

Amiloidoz sınıflandırması dokularda biriken amiloid fibrillerin tipine (AA, AL, AH, ATTR, Aapo A-1, Agel, Acys, AB, A β_2 -M, Asc, Acal, AANF, AIAPP...) göre yapılır. AA amiloid fibrillerini oluşturan serum AA (SAA) proteini karaciğerde yapılan bir akut faz reaktanıdır. SAA yapımı inflamasyon veya malignite gösteren olgularda artar. Kronik enfeksiyonlar (tüberküloz, lepramatöz lepra, bronşektazi, osteomyelit), kronik inflamatuvar hastalıklar (romatoid artrit ve varyantları, ankilozan spondilit, psöriatik artrit, Reiter sendromu), neoplastik hastalıklar (Hodgkin hastalığı, makroglobülinemi, lenfoma, renal hücreli karsinom, ağır zincir hastalığı, Castleman hastalığı), daha nadir olarak Crohn, Behçet, Gaucher hastalığı ve sistemik lupus eritematozus sekonder amiloidoz nedeni olabilir^(3,4,6).

Amiloidoz fibrilleri sıklıkla küçük damar duvarında birikir. Amiloidoz tanısı dokuda amiloid fibrillerinin gösterilmesi ile konur;

sıklıkla kullanılan dokular rektum ve böbrektir. Böbrek biyopsisinin en ciddi komplikasyonlarından birisi kanamadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğu veya trombosit-damar duvarı etkileşim bozukluğu gibi nedenlerle kanama eğilimi vardır. Bu hastada böbrek yetmezliği olması ve böbrek yetmezliğinde kanamaya eğilim olması nedeni ile böbrek biyopsisi ilk planda yapılmamıştır. Rektal biyopsi, amiloidoz tanısında kullanılan oldukça duyarlı bir tanı yöntemidir. Rektal biyopsi ile amiloidoz tanısı % 75-85 hastada konur⁽⁷⁾. Rektal biyopsi yapılması için endoskopik işlem gereklidir ve endoskopi deneyimi olan bir hekime ihtiyaç vardır; bu durum pratik zorluklara yol açabilir. Ayrıca rektal biyopsi hasta için rahatsızlıklara yol açabilen bir tanı yöntemidir. Rektal biyopsi ile amiloid birikiminin gösterilmesi için alınan biyopsi örneği submukozayı içermelidir. Rektal biyopsinin iyi bilinen komplikasyonlarından bir tanesi de böbrek biyopsisinde olduğu gibi kanama ve bakteriyemidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kanama riski artmıştır. Rektal biyopsi yapılabilmesi için hastanın uygun pozisyonda bir süre yatması gerekir. Solunum sıkıntısı olan bir hastanın rektal biyopsi için uygun pozisyon alması her zaman mümkün değildir. Bu hastada solunum sıkıntısı nedeni ile hasta uygun pozisyona getirilememiş ve rektal biyopsi yapılamamıştır.

Amiloidoz tanısında kullanılabilecek diğer dokular cilt, abdominal yağ dokusu, kemik iliği, karaciğer, kalp, gastrointestinal sistem, kemik, seröz membranlar, meme, tiroid... gibi dokulardır^(3,4,8-14).

Abdominal yağ dokusu ile amiloidoz tanısı olasılığı %60-85'tir ve amiloidoz tanısında kullanılabilecek alternatif bir tanı yöntemidir⁽¹⁴⁾.

Kemik iliği biyopsisinin AL tipi primer amiloidozda tanısal değeri %30-50 arasındadır ve bu hastalarda ilk kullanılacak tanı yöntemi olabilir^(6,15,16). Ailevi Akdeniz Ateşi olan hastalarda yapılan bir çalışmada kemik iliği biyopsisinin tanısal değeri %79.5 olarak saptanmıştır⁽⁸⁾. Kemik iliği biyopsisinin bir diğer avantajı ise komplike aletlere ve özelleşmiş personele gereksinim olmamasıdır.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kütüphane ve Dökümantasyon merkezinin bize sunduğu olanaklarla yaptığımız çalışmada son 30 yılda kemik iliğinde AA tipi amiloidoz gösterilmiş tüberkülozlu bir hasta saptamadık. Bizim hastamızda tüberkülozda beklendiği gibi AA tipi amiloidoz birikimi saptanmıştır. Bu hastada AA tipi amiloidoz yapan diğer hastalıklara (osteomyelit, lepra, kistik fibrozis, romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit, Reiter hastalığı, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus, poliyomiyelit...) ait fizik inceleme ve laboratuvar bulguları saptanmamıştır.

SONUÇ

Primer amiloidoz, Ailevi Akdeniz Ateşi, Behçet hastalığı gibi hastalıklarda^(6,8,17) olduğu gibi tüberkülozda da kemik iliğinde amiloid birikimi olabilir. Bu hastada olduğu gibi, hastada böbrek yetmezliği ve solunum sıkıntısı var ise amiloidoz tanısı için öncelikle kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır.

Geliş tarihi: 05.12.1996

Yayına kabul tarihi: 21.03.1997

Yazışma adresi:

Dr. İlkser AKPOLAT
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Patoloji Ana Bilim Dalı
55139 SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Bates JH, Stead WW. The history of tuberculosis as a global epidemic. *Medical Clinics of North America* 1993; 77: 1205-1217.
2. Corigliano BE, Leedom JM. Renal tuberculosis. *Textbook of Nephrology*. Massry SG, Glasscock RJ (ed). Williams & Wilkins, Baltimore 1989; 687-691.
3. Stone MJ. Amyloidosis: a final common pathway for protein deposition in tissues. *Blood* 1990; 75: 531-545.
4. WHO-IUIS Nomenclature Sub-Committee. Nomenclature of amyloid and amyloidosis. *Bulletin of the World Health Organization* 1993; 71: 105-108.
5. Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clinic Proceedings* 1983; 58: 665-83.
6. Kyle RA, Gertz MA. Amyloidosis. *Textbook of Nephrology*. Massry SG, Glasscock RJ (ed). Williams & Wilkins, Baltimore 1989; 745-750.
7. Gafni J, Sahar E. Rectal biopsy for the diagnosis of amyloidosis. *Am J Med Sciences* 1960; 240: 323-326.
8. Sungur C, Sungur A, Ruacan Ş. ve ark. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familial Mediterrean fever. *Kidney International* 1993; 44: 834-836.
9. Krause JR. Value of bone marrow biopsy in the diagnosis of amyloidosis. *Southern Medical Journal* 1977; 70: 1072-4.
10. Stavem P, Larsen IF, Ly B. ve ark. Amyloid deposits in bone marrow aspirates in primary amyloidosis. *Acta Medica Scandinavica* 1980; 208:111-3.
11. Kyle RA, Pease GL, Richmond H. ve ark. Bone marrow aspiration in the antemortem diagnosis of primary systemic amyloidosis. *American Journal of Clinical Pathology* 1966; 45: 252-7.
12. Wolf BC, Kumar A, Vera JC. ve ark. Bone marrow morphology and immunology in systemic amyloidosis. *American Journal of Clinical Pathology* 1986; 86: 84-8.
13. DiRaimondo CR, Casey TT, DiRaimondo CV. ve ark. Pathologic fractures associated with idiopathic amyloidosis of bone in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 1986; 43: 22-7.
14. Duston MA, Skinner M, Shirahama T. ve ark. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration. Analysis of four years' experience. *Am J Med* 1987; 82: 412-416.
15. Buxbaum J. Mechanisms of disease: monoclonal immunoglobulin deposition. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1992; 6: 323-346.
16. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. *N Engl J Med* 1980; 302: 1333-1343.
17. Utaş C, Utaş S, Oymak O. ve ark. Behçet's syndrome presenting as end-stage chronic renal failure due to amyloidosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1995; 10: 1472-3.