

# Ailevi Akdeniz ateşine sekonder altı amiloidoz olgusu

Six patients with renal amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever

Fatma Narter(\*), Serpil Yavrucu(\*\*), Asuman Kırıl(\*\*\*), Işıl Özer(\*\*\*\*)

## Özet

1990-1998 yılları arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde yatırılarak izlenen yaşları 7-13 yaş arası olan 3 kız,3 erkek renal amiloidozlu olgu klinik ve laboratuvar bulguları açısından incelenmiştir.4 hasta (%66.6) ailevi Akdeniz ateşi Fenotip 1'in özelliklerini gösterirken,2'si (%33.4) Fenotip 2 ile uyumluydu.Fenotip 1'li vakalarda renal amiloidoz periodik ataklardan 3-9 yıl sonra gelişmişti.Böbrek yetersizliği gelişen 4 olgudan 3'ü bir yıl içinde exitus oldu.

**Anahtar kelimeler:** renal amiloidoz,ailevi Akdeniz ateşi

## Summary

In our study 6 patients with renal amyloidosis who were managed in the Pediatric Department of Haydarpaşa Numune Hospital between years 1990 and 1998 were evaluated retrospectively .Four of them (%66.6) demonstrated phenotype 1 characteristics of Familial Mediterranean Fever while the others (%33.4) phenotype 2 characteristics.In phenotype 1 subjects, amyloidosis developed in a period from 3 to 9 years after the onset periodic attacks.

Three of four patients who had renal failure died in one year period.

**Key words:** renal amyloidosis,familial Mediterranean fever

## Giriş

Otozomal resesif geçişli genetik bir hastalık olan ailevi Akdeniz ateşi (familial Mediterranean fever-FMF); periton, sinovya veya plevrayı tutan tekrarlayan febril serozal enflamasyonla karakterizedir (1). Sefardik Yahudilerde, Ermenilerde, Ortadoğu Araplarında ve Türklerde sık görülen hastalığın geni 16. kromozomun kısa koluna lokalize edilmiştir (2). FMF'in en ağır komplikasyonu amiloidoz gelişimidir. FMF klinik tablo olarak klasik FMF'in sero-

zit ataklarının görüldüğü fenotip I; FMF'in tipik atakları başlamadan veya izole bir bulgu olarak amiloidoz gelişimi ise fenotip II olarak sınıflandırılmaktadır (3).

FMF'e sekonder renal amiloidozda bir prelinik dönemden sonra proteinürik dönem, ardından nefrotik sendromun ortaya çıktığı nefrotik dönem ve bunu da izleyerek böbrek yetersizliğinin geliştiği üremik dönem görülür. FMF'de profilaktik kolsisin tedavisi akut atak sıklığını azalttığı gibi amiloidoz gelişimini de önlemektedir (4,5).

(\* ) Haydarpaşa Numune Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uzm.Dr.

(\*\*) Haydarpaşa Numune Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Şef Muavini

(\*\*\*) Haydarpaşa Numune Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Başasistan

(\*\*\*\*)Haydarpaşa Numune Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Asistan

**Yazışma adresi:** Dr.Fatma Narter, İstasyon Cad. M.Ziya Bey Sok. Hora Apt. 5-7 D: 14 Feneryolu 81040 Kadıköy-İstanbul,

Çalışmamızda FMF'e sekonder renal amiloidozlu altı çocuk hastanın klinik özelliklerini ve laboratuvar bulgularını tanımlamak ve literatürde daha nadir olarak bildirilmesine rağmen (6) FMF'de fenotip II renal amiloidozlara dikkat çekmeyi amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

Haydarpaşa Numune Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 1990-Temmuz 1998 tarihleri arasındaki dönemde nefrotik sendrom ön tanısıyla yatırılarak izlenen ve FMF'e sekonder renal amiloidoz tanısı alan 6 olgu incelendi. Hastalara FMF tanısı klasik kriterlere uygun olarak konuldu (6,7,8). Renal amiloidoz perkütan böbrek biopsileri ile tüm olgularda gösterildi. Renal amiloidoza neden olabilecek romatoid artrit, kronik süpüratif hastalıklardan klinik ve laboratuvar bulgularıyla uzaklaşıldı. Tüm hastalara tanıdan sonra 1.5 mg/gün kolsişin başlandı.

### Bulgular

Hastalarımızın yaş dağılımı 7-13 yaş arasındaydı, ortalama  $11.2 \pm 2.3$  yıl. Erkek ve kız oranı eşitti. Renal amiloidoz, izlediğimiz tüm nefrotik sendromlu olguların % 5.2'sini oluştururken, ilk atağını 7 yaş üzerinde geçiren nefrotik sendromların %15.7'sini oluşturmaktaydı. Anamnezlerine göre 4 olgu (% 66.6) fenotip I'in karakteristik özelliklerini taşıırken, 2 olgu (% 33.3)

Tablo I: Renal amiloidozlu olgularda klinik bulguları

Klinik Özellikler	Olgu/Total Olgu
Aile Öyküsü	2/6
Fenotip 1	4/6
Fenotip 2	2/6
Abdominal Atak	4/6
Artritlik Atak	1/6
İshal	4/6
Kusma	2/6
Ödem	6/6
Asit	5/6
Hepatomegali	2/6
Splenomegali	1/6
Hipertansiyon	-
Hipotansiyon	2/6

fenotip II amiloidoz ile uyumluydu. Fenotip I olgularında ilk periodik atak ile amiloidoz gelişimi arasında 3-9 yıllık bir süre saptandı. Yalnız 2 hastada ailede hastalık öyküsü bulunmaktaydı. Hastalarımızın klinik ve laboratuvar bulguları tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Olgularımızın 3'ü üremik dönemde başvurmuştu. 1'i 3 ay sonunda, 2'si 1 yıl sonunda son dönem böbrek yetersizliği nedeniyle ex oldular. Nefrotik dönemde tanı konulan 3 hastamızın 2'sinin böbrek fonksiyonları 1 yıllık izlem boyunca normal seyrederken, diğer hastamızın 6 ay sonra böbrek fonksiyonları bozuldu ve hemodializ tedavisine başlandı.

### Tartışma

Ülkemizde renal amiloidozun, proteinürili hastalarda çok nadir olmamasının nedeni Türk'lerde FMF'in yaygın olmasıyla açıklanabilir (7). FMF'de amiloidoz sıklığı farklı etnik gruplara göre ve hastaların kolsişin tedavisi alıp almamasına göre değişmektedir. Amiloidoz Sefardik Yahudi'lerde ve Türk'lerde sık görülürken Eskenazi Yahudi'lerinde, Arap'larda ve Amerika'daki Ermeni'lerde nadirdir (2,5,7). Ermenistan'da ise insidansın daha yüksek bildirilmesi çevresel faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (2). FMF geninde (MEFV) homozigot M694V mutasyonun amiloidoz gelişimi için anlamlı risk olduğu saptanmış (10,11); ancak amiloidozlu FMF olgularında yapı-

Tablo II: Renal amiloidozlu olgularda laboratuvar bulguları

Laboratuvar Bulgular	Olgu/Total Olgu
Anemi	4/6
Lökositoz	2/6
Sedimentasyon Artışı	6/6
Hipoalbuminemi	6/6
Hipoürisemi	4/6
Uzamış PT	3/6
Uzamış PTT	2/6
Hiperlipidemi	6/6
Hiperkolesterolemi	6/6
Hematüri	1/6
Piyüri	5/6
Protenüri	6/6
Böbrek Yetmezliği	4/6

lan farklı bir çalışmada hiçbirinde bu mutasyon homozigot olarak tespit edilmediği ve M694V mutasyonu olmaksızın da amiloidoz gelişme riski olduğu bildirilmiştir (12).

FMF'de klinik tabloda 38-40° C'ye çıkabilen ve 12 saat ile 3 gün süren ateş atakları, operasyona kadar gidebilen karın ağrısı, göğüs ağrısı, artralji ve artrit ve bazen de erizipel benzeri döküntü görülmektedir (8,13). Hastalarımızın retrospektif anamnezleri incelendiğinde 4'ünde tekrarlayan karın ağrısı atakları mevcuttu; hasta bu nedenle 3 yıl önce apendektomi geçirmişti. Bir hastamız ise eklem ağrıları nedeniyle akut romatizmal ateş tanısı almıştı. Diğer bir hasta ise 4 yıl önce Henoch-Schönlein purpurası geçirmişti. Henoch-Schönlein purpurası sıklığı FMF'li çocuklarda genel popülasyona göre yüksek olup; yaklaşık %5'inde görülmektedir (2,4). FMF'in ailesel insidansı yaklaşık %40 olarak bildirilmiştir (2,14). Çalışmamızda 6 olgumuzun ikisinde pozitif aile öyküsü saptadık. Amiloidozda hasta sayısının adolesan çağına doğru arttığı ve erkek hastaların renal komplikasyonlara daha eğilimli olduğu bildirilmiştir (8,13). Olgularımızın yaş ortalaması 11.2±2.3 yıldır. Cinsiyet farkı mevcut değildir. Ancak hasta sayımızın az olması yorumu güçleştirmektedir.

FMF amiloidozunun en önemli özelliklerinden biri hiç febril atak görülmeden renal komplikasyonların ortaya çıkabilmesidir. Serozit nöbetlerinin eşlik etmediği bu tablo "Fenotip 2" olarak adlandırılır (5,8,13). Fenotip 2 amiloidozun FMF'in klinik bulguları başlamadan ortaya çıkması veya FMF ailesinde bir bireyde izole bir bulgu olarak görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Amiloidozlu FMF hastaları içinde fenotip 2 insidansı %7 ile %25 arasında bildirilmiştir (3). Düşünüldüğünden daha sık olduğu önesürülen (8,13) fenotip 2 amiloidoz, olgularımızın %33.3'ünde mevcuttu. Bu olgularımız renal amiloidozdan önce FMF'in kardinal semptomlarını göstermemişlerdi.

FMF'de amiloid oluşumunun zamanını tahmin etmek mümkün olmamasına rağmen genellikle bu süre 4-10 yıldır (13). Fenotip 1 olgularımızda rekürren ataklar ile amiloidoz gelişimi arasında 3-9 yıllık bir süre saptandı. Preklinik amiloidoza ancak tekrarlanan rektum ve böbrek biopsileriyle tanı konabilir. Klinik olarak amiloidoz 3 evreden oluşmaktadır. İlk evre başlangıçta hafif ve intermittan, daha sonra

sürekli olan proteinürik dönemdir (15). Albüminüri FMF amiloidozunda erken bir bulgu olmasından dolayı hastalara periodik idrar analizi yapılmalıdır. Persistan proteinüri durumunda biopsi materyelinde Congo kırmızı ile karakteristik yeşil elma görünümü amiloidoz tanısını doğrular. Sensivite böbrek biopsisinde %88, rektal biopside %75, karaciğer biopsisinde %48, dişeti biopsisinde ise %19 olarak bildirilmiştir (2). İkinci evre ilerleyen proteinüri sonucu gelişen nefrotik dönemdir ve nefrotik sendromun tipik bulgularını gösterir. Kan üresi ve kan basıncı renal patoloji kronik böbrek yetersizliğine ilerleyene kadar normal sınırlarda kalır (8). Son evre ise böbrek yetersizliğinin geliştiği ve son dönem böbrek hastalığına kadar ilerleyebilen üremik dönemdir (5,15). Genellikle normotansiyon ve hipotansiyonun hipertansiyona göre daha sık görüldüğü kabul edilmektedir (7). Hipotansiyonun adrenal tutulumdan dolayı olduğu düşünülmektedir (13).

Olgularımızın anamnezlerinde uzun süreli tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ağrıları bulunmasına rağmen; bize yüz ve vücutlarındaki şişlik nedeniyle başvurmuşlardı. İkinci sıklıkta (%66.6) geliş yakınması ise erken dönemde sık görülmeyen (2) ishal ve kusmaydı. Diğer önemli bir bulgu olguların %50'sinde PT, %33.3'ünde PTT sürelerinin uzamış olmasıydı. Bu bulgu karaciğer disfonksiyonunun erken ve önemli bir göstergesi olarak düşünülmektedir (13).

FMF tanısı konur konmaz tüm hastalara yaşına, atak cevabına veya nefropatik amiloidozun evresine bakmaksızın kolsişin başlanması önerilmektedir. Erken başlanan ve sürekli kullanılan kolsişin tedavisi amiloidoz gelişimini önlemektedir (9,15). Ayrıca kolsişin amiloidozu olanlarda da durumun ilerlemesini durdurabileceği ve hatta proteinüriyi azaltabileceği bildirilmiştir (2,5,9). Ancak olgularımızın hiçbirisi daha önceden FMF tanısı konulmadığından kolsişin tedavisi almamışlardı. Fenotip II amiloidozlu iki olgumuza dışarıda uzun süre kortikosteroid tedavisi verilmiş, cevap alınamayınca kliniğimize sevk edilmişti.

Renal amiloidozun prognozu çok kötüdür. Genellikle proteinüri başlangıcından sonra 6 ay ile 5 yıl içinde gelişen böbrek yetmezliği amiloid nefropatide başlıca ölüm sebebidir (6,7,9). Hastaların çoğu hemodializ ve böbrek transplantasyonuna adaydır (4).

Kliniğimizde takip edilen bu 6 olgu nedeniyle ülkemizde sık görülen ve sekonder amiloidoz gelişimine neden olan FMF'in erken tanı ve tedavisinin önemini; FMF tanısı için tekrarlayan karın ağrısı ataklarının yanısıra artrit ve Henoch-Schönlein purpurasının önemini ve öncesinde febril atakları olmayan fenotip II vakalarını da gözönüne alarak nefrotik sendromlu, proteinürlü hastalarda renal amiloidozun da düşünülmesinin gerekliliğini vurgulamak istedik.

#### Kaynaklar

1. Saatçi U, Bakkaloğlu A et al. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr* 1993;82:705-6.
2. Kastner DL. Intermittent and periodic arthritic syndromes. In: Koopman WJ ed. *Arthritis and allied conditions*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:1280-7.
3. Melikoğlu M, Özdoğan H, Korkmaz C et al. A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2000;59:910-3.
4. Eliakim M. Recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever, periodic disease). In: Weatherall DJ ed(s). *Oxford textbook of medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1996:1526-7.
5. Ben E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659-64.
6. Sohar E, Gofni J, Pras M et al. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227-53.
7. Özdemir Aİ. Renal amyloidosis in Turkey. Review of 150 cases. *Ankara Tıp Bülteni* 1979; 1:269-78.
8. Çoruh M, Hasan E. Renal amyloidosis as a complications of familial Mediterranean fever in children. *Turk J Pediatr* 1972;14:99.
9. Zemer D, Livneh A et al. Reversal of the nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Ann Int Med* 1992;116:426
10. Shoat M, Magal N, Shoat T et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7:287-92.
11. Cazeneue C, Sarkisian T, Pecheux C et al. MEFV-Gene analysis in armenian patients with familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Genet* 1999;65:88-97.
12. Tekin M, Yalçınkaya M, Cakar N et al. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet* 2000;57(6):430-4.
13. Koçak H, Beşbaş N ark. Familial Mediterranean fever. *Turk J Pediatr* 1989;31:281-7
14. Özer FL, Kaplaman E ark. Familial Mediterranean fever in Turkey. *Am J Med* 1971;50:336-9.
15. Pras M, Sohar M. Familial Mediterranean fever. In: Klippel JH, Dieppe PA eds. *Rheumatology*. St. Louis: Mosby, 1994:301-4.