

İntrahepatik kolestazla başvuran sekonder amiloidozlu Ailevi Akdeniz Ateşi olgusu

A case of familial mediterranean fever with seconder amyloidosis and intrahepatic cholestasis signs

Cem ŞAHAN¹, Kuddusi CENGİZ²

SSK Samsun Bölge Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği¹, Samsun

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı², Samsun

Ailevi Akdeniz Ateşi Akdeniz havzasında yaşayan popülasyonu etkileyen otozomal resesif bir hastalıktır. Ailevi Akdeniz Ateşi'nin en yaygın komplikasyonlarından biri amiloidozdur. Amiloid AA tipidir ve sekonder amiloidoza özgüdür. İntrahepatik kolestaz, hepatik amiloidoz ve Ailevi Akdeniz Ateşli bir olgu sunumu yapılmıştır. Bu hasta tanıdan 14 ay sonra renal tutulum nedeniyle ölmüştür.

Anahtar sözcükler: Ailevi Akdeniz Ateşi, amiloidoz, intrahepatik kolestaz, karaciğer

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive hereditary disease which primarily affects populations surrounding the Mediterranean basin. One of the most significant complications of FMF is amyloidosis. The amyloid is of the AA type, which is typical of secondary amyloidosis. We report a case of a 24-year-old male with intrahepatic cholestasis, hepatic amyloid and FMF. The patient died because of renal involvement after 14 months.

Key words: Familial Mediterranean fever, amyloidosis, intrahepatic cholestasis, liver

GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) otozomal resesif geçişli, ateş ve serozal inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. FMF neredeyse tamamıyla Aşkenazi olmayan Yahudiler'e, Ermeniler'e, Araplar'a ve Türkler'e özgüdür (1). Amiloidoz FMF'in en yaygın komplikasyonlarından biridir. Özellikle böbrekleri etkiler ve böbrek yetmezliğine kadar ilerler. Amiloidoz gastrointestinal sistemi, karaciğeri, dalağı ve daha sonraki aşamalarda kalp ve testisleri etkileyebilir. Amiloidoz AA tipidir. Amiloidoz sıklığı çeşitli etnik gruplarda farklılık gösterir. Kuzey Afrika Yahudileri'nde ve Türkler'de siktir (2). Amiloidozlu hastalarda FMF'in bu komplikasyonunun olmadığı hastalara kıyasla aile öyküsü daha yüksek oranlardadır (3). Amiloidoz genelde olguların büyük çoğunluğunda 40 yaşından önce gelişir. Amiloidoz genotip ile korelasyon gösterebilir. M694V için homozigot olan 70 hastadan 12'sinde amiloidoza rastlanırken, bu mutasyon açısından heterozigot olan veya V726A mutasyonu olan 13 hastadan hiçbirisinde amiloidoz görülmemiştir (4).

İntrahepatik kolestaz metabolik, immünolojik, infeksiyöz, infiltratif ve ilaçlara bağlı olarak gelişebilir. Primer ve sekonder amiloidozda karaciğer tutulumu oluşabilir. Lovant ve arkadaşlarının çalışmasında AL tipinde %54 oranında, AA tipinde %18 oranında hepatik tutulum bildirilmiştir (5). AL tipi amiloidozda %5 oranında kolestatik sarılık gelişir (6). Prognoz kötüdür (7). AA tipi amiloidozda böyle bir oran bildirilmemiştir.

Bu olgu sunumunda, intrahepatik kolestazla başvuran sekonder amiloidozlu FMF'li olan bir hasta sunumu yapılacaktır.

OLGU

28 yaşındaki erkek hasta halsizlik, yorgunluk, kaşıntı, sarılık ve bulantı şikayetleri ile başvurdu. Anemnezinde 15-25 yaşları arasında daha belirgin olmak üzere ateş ve bu ateşe eşlik eden karın ve eklem ağrıları mevcuttu. Karın ağrıları nedeniyle 21 yaşındayken 4-5 kez acil servise başvurduğu ve o zaman FMF tanısı aldığını belirtiyor.

Ancak bu dönemde 4-5 aylık bir kolsişin kullanımı hikayesi mevcut. 2-3 yıldır karın ağrısı ataklarının azaldığını bildirdi. Ancak 2-3 yıldır özellikle diz ve topuk eklemlerinde tekrarlayan ağrı, hareket kısıtlılığı, hassasiyet ve şişmeler gözlemlenmişti. Soy geçmişinde babaannesinde böbrek yetmezliği dışında önemli bir özellik belirlenmedi.

Fizik muayenede, TA: 100-60 mmHg, nabız: 84/dak, ağırlık: 64/kg, boy: 1,72 cm. Genel durum iyi, şuur açık, koopere. Ağız mukozası ve skleralar ikterikti. Konjunktiva hafif soluktu. Tiroid sağ lobta 1x0,5 cm'lik bir nodül vardı. Solunum sistemi muayenesi normaldi. Batın muayenesinde karaciğer orta klaviküler hatta kostayı 5 cm geçiyor, total vertikal uzunluğu 15 cm idi. Karaciğer orta sertlikte, düzgün yüzeyli ve ağrısızdı. Dalak kosta yayını 2 cm geçiyor, traube kapalıydı. Diz eklemi ağrılı ve hareket kısıtlılığı mevcuttu.

Laboratuvar bulguları; Hgb: 10,4 gr/dl, hemotokrit: 33,7 lökosit: 9400/mm³, sedimentasyon: 60 mm/saat idi. Kan biyokimyasında, total bilirubin: 15,6 mg/dl, direkt bilirubin: 12,8 mg/dl, alkalin fosfataz: 1014 IU/Lt, GGT: 529 IU/Lt, AST: 96 IU/Lt, AST: 96 IU/Lt, BUN: 142 mg/dl, kreatinin: 3,4 mg/dl, kolesterol: 304 mg/dl dışında ek bir anormallik yoktu. Serum ve idrar elektroforezi normaldi. Hepatit B, C ve D'yi kapsayan 10'lu hepatit paneli negatifti. Anti-mitokondriyal antikor, anti-LKM, ANA, düz kas antikor ve anti-DNA negatifti. P-ANCA antikor negatif bulundu. İntrahepatik, ekstrahepatik kolestaz ayırıcı tanısı açısından yapılan batın ultrasonografisinde ekstrehepatik kolestazı destekleyen herhangi bir bulgu yoktu. Karaciğer parankim ekosu artmış, intrahepatik safra yolları doğal, karaciğer orta klaviküler hattı 5 santimetre geçiyordu. Kosta yayını 2 cm geçen dalak mevcuttu. Safra kesesi, böbrek ve paraaortik alan doğaldı. Kontrastsız batın tomografisinde hepatomegali ve splenomegali dışında patolojik bulgu yoktu. MR kolangiografi çalışması normaldi. 1.6 no hepafix karaciğer biyopsi iğnesi ile taze donmuş plazma eşliğinde karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsisi sonucu kolestatik hepatit ile uyumlu olarak geldi. Amiloid boyaması pozitif. Karaciğer biyopsisinin ikinci gününde kontrol ultrasonografisindeki 3x2,5 santimetrelik intrahepatik kanama tablosu K vit ve taze donmuş plazma tedavisi ile geriledi. Kan transfüzyonu ihtiyacı olmadı. Karın cilt yağ altı dokusu biyopsisi de amiloid pozitif olarak bulundu.

FMF olduğu bilinen hastaya urseodeksikolik (UDKA) asit ve kolsişin tedavisi verildi. Ayrıca kro-

nik böbrek yetmezliğine yönelik destekleyici tedavi ve diyet önerileri yapıldı. 14 aylık gözlemlerde 11. aydan sonra kronik hemodiyaliz ihtiyacı olan hastanın 3. aydan sonra intrahepatik kolestazı geriledi. UDKA tedavisi 6. aydan sonra kesildi.

TARTIŞMA

FMF Akdeniz havzasında yaşayan populasyonu etkileyen otozomal resesif bir hastalıktır. Tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, peritonit, sinovit ve plörit atakları ile karakterize bir hastalıktır. 1997'de bu hastalıktan sorumlu genin klonlanmasıyla yeni bir dönem başlamıştır. FMF geninin 16. kromozonun kısa kolunda bulunduğu saptanmıştır. Bu gen, MEFV (marenostri) geni olarak bilinir. MEFV geninin protein ürünü pyrin (marenostri) olarak bilinir. Pyrin sınırlı doku ekspresyonu olan, özellikle nötrofillerde bulunan ve nötrofil aktivasyonunu baskılayan düzenleyici bir proteindir.

FMF'in en önemli komplikasyonu özellikle böbrekleri etkileyen ve son evre böbrek hastalığına kadar ilerleyen amiloidozdur. Amiloidoz gastrointestinal sistemi, karaciğeri, dalağı ve daha sonraki aşamalarda kalp ve testisleri etkileyebilir. AA tipinde reaktif amiloid birikimi söz konusudur. Amiloidoz Kuzey Afrika Yahudileri'nde ve Türkler'de daha sık görülür (1). Türkler'de bazı çalışmalarda bu oran düşük bulunmuştur. Dilşen'in serisinde %12 olarak bildirilmiştir (8). Son çalışmalarda Türk FMF hastalarında amiloidoz oranı %7-13 arasında rapor edilmektedir (9). Bu oran nefroloji kliniğinde yapılan çalışmalarda daha yüksektir. Ayrıca Türk renal amiloidozlu hastalarda FMF en sık nedendir. Paydaş ve arkadaşlarının 59 renal amiloidozlu serisinde %30,5 oranında neden FMF'dir (10). Amiloidoz genelde olguların büyük çoğunluğunda 40 yaşından önce gelişir. Bizim hastamızın yaşı da 28 idi. Amiloid genotip ile korelasyon gösterebilir. M694V için homozigot olan 70 hastadan 12'sinde amiloidoza rastlanırken, bu mutasyon açısından heterozigot olan veya V726A mutasyonu olan 13 hastadan hiçbirinde amiloidoz görülmemiştir (4).

Primer ve sekonder amiloidozda karaciğer tutulumu oluşabilir. Hepatik amiloidoz konusunda en geniş kapsamlı çalışma Lovant ve arkadaşlarının I²³ serum amiloid P komponent sintigrafisi (SAP) ile 484 hastada yaptıkları çalışmadır (5). Bu çalışmada, 180 AL tipi amiloidozda 98 hastada (%54 oranında), 138 AA tipi amiloidozda 25 hastada

(%18 oranında), 53 familial transtretin amiloid polinöropatide 1 hastada hepatik tutulum bildirilmiştir (5). Dialize bağlı amiloidozda hiç bir hastada hepatik tutulum bulunmamıştır.

Hereditör amiloidozda bu çalışmada SAP sintigrafisi sonuçlarına göre karaciğer tutulum oranları prekürser proteine göre değişmektedir. Transtretine bağlı familial amiloid polinöropatisi olan sadece bir hastada karaciğer tutulumu saptanmıştır (5). Bu amiloid TTR variantı daha önce rapor edilmeyen Leu12Pro TTR variantıdır (5). Apolipoprotein A1 prekürsörlü amiloid türlerinde Arg 26 variantı haricinde %100 oranında hepatik tutulum bildirilmiştir (5). Aynı oran Lizozim C His 67 variantlı hereditör amiloidoz içinde geçerlidir.

25 hepatik amiloidoz saptanan AA tipi amiloidli hastanın %71'inde proteinüri 5 gr/günü geçmektedir (5). Proteinüri hepatik amiloidozu olmayan hastalarla benzer orandadır. Bu hastalarda ortalama serum alkalin fosfataz seviyesi 141 İÜ/Lt, karaciğer tutulumu olmayan hastalarda 92 İÜ/Lt olarak bulunmuştur. Serum bilirubin ve ALT değerleri kronik hepatit B enfeksiyonlu bir hasta dışında normal bulunmuştur.

Lovant ve arkadaşlarının çalışmasına göre karaciğer amiloidoz tutulumu sistemik amiloidozlu hastalarda kötü prognoz ile birlikte (5). Karaciğer tutulumu olmayan hastalarda %72 olan 5 yıllık survi, karaciğer tutulumu olanlarda %43'e düşmektedir. Hastaların çoğu renal amiloid komplikasyonlarından ölmüştür. Hepatik yetersizlikten ölüm olmamıştır.

Bu çalışmada hepatik amiloidoz saptanan 98 AL tipi amiloidoz hastasının %46'sında 5 gramı aşan proteinüri saptanmıştır (5). Ortalama proteinüri AA'dan farklı olarak hepatik tutulumu olmayanlardan daha yüksektir. Bu grupta ortalama ALP seviyesi 150 İÜ/Lt bulunmuş ve hepatik tutulumu olmayanlarda bu değer 84 İÜ/Lt olarak bildirilmiştir. Uzamış trombin zamanı, bakılan 62 AL tipi amiloidoz hastasının 23'ünde (%67) bulunurken, hepatik tutulumu olmayan 49 hastanın 10'unda (%20) bulunmuştur. AL tipi hepatik amiloidozlu olan 4 hastada -ki bunlardan birinin ek olarak hepatit C'ye bağlı siroz mevcuttur- hepatik yetmezlik gelişmiştir. Bu hastalardan biri OLT'ye gitmiştir ve 30 ay yaşamda kalmıştır. Acil karaciğer transplantasyonu yapılan ikinci hasta spontan karaciğer rüptürü gelişen Asp 67 His lizozim variantlı familial amiloidozu olan 15 yaşındaki bir erkek çocuğudur. Bu hastanın ilginç olarak ba-

ba ve büyükbabası da spontan karaciğer rüptüründen ölmüştür (11). Bu hastanın 36 aylık izleminde karaciğerde amiloid rekürrensi olmamış ve karaciğer fonksiyonları normal seyretmiştir (5).

Hepatik amiloidozun bir tutulum şekli de intrahepatik kolestazdır. AL tipi amiloidozda %5 oranında kolestatik sarılık bildirilmiştir (6). Levy ve arkadaşlarının 490 karaciğer amiloidozlu vakadaki sarılık prevalansı %4,7'dir (12). Bununla birlikte bu hastaların çok azında serum bilirubin değerleri 5.0 mg/dl'i aşar. Rubinow ve arkadaşları 1978'deki derlemelerinde İngilizce literatürde serum bilirubin değerleri 5.0 mg/dl'yi aşan ve ekstrahepatik obstrüksiyonu olmayan total 12 hasta rapor etmişlerdir (6). Hoffman ve arkadaşları bu 12 vakaya 1978 yılından 1988'e kadar yayınlanmış 6 vakayı da eklemişler (13-17). Total 18 vakayı rapor etmişlerdir (18). Bu analizde ortalama yaş 58,9 yıl, yaş aralığı 29-74'dir. Bizim olgumuz ise 28 yaşındaydı. 18 vakanın 12'sinde asit mevcuttu ki bizim olgumuzda asit saptanmamıştır. Bu hastalarda sarılık başladıktan sonra ki ortalama survi 4,2 ay, survi aralığı 0,75 ile 15 aydı. Bizim olgumuz da 14. ayda renal yetmezlikten ölmüştür.

Hastamızda karaciğer biyopsisi sonucu niçin kendini sınırlayabilen intrahepatik hemoraji gelişmiştir? Amiloidoz düşünülen hastalarda karaciğer biyopsisi yapılması önerilmemektedir. Genellikle sistemik amiloidozlu hastada büyümüş karaciğerden karaciğer biyopsisi yapılmamalıdır. Kanama riski mevcuttur. 103 AL hastasının 41'inde trombin zamanı uzamış olarak bulunmuştur (19). Protrombin zamanı %15 vakada uzar. Sistemik amiloidozu olan bazı hastalarda edinsel olarak gelişen selektif faktör X eksikliği olduğu saptanmıştır (20). Benzer kliniğe sahip 2 hastada edinsel olarak gelişen kombine faktör IX ve X eksikliği rapor edilmiştir (21). 1977 yılında Furie ve arkadaşları bu tür olgularda I¹³¹ ile işaretlenmiş faktör VIII kullanarak faktör VIII eksikliğinin nedenini araştırmışlardır (22). Faktör infüzyonundan 24 saat sonra yapılan radyoaktivite tayininde verilen radyoaktif maddenin hepatik ve splenik bölgelerde yüksek konsantrasyonda bulunduğu saptanmıştır. Bu gözlem ile birlikte faktör X'un dolaşımdan çabuk temizlendiği gözlemi bir araya gelince araştırmacılar, faktör X'un amiloidin biriktiği organlarda tutulduğu sonucuna varmışlardır (22). Protrombin ve aPTT düzeyleri normal olan olgumuzda, faktör düzeyleri ölçülmemiş, ayrıca mevcut üremenin hemorajik diastaz üzerine etki-

si neden olarak düşünülmüştür. Literatürdeki çalışmalarda perkütan karaciğer biyopsisi amiloidli hastalarda yaklaşık %5 hastada hemorajiye neden olmaktadır (23-24).

Sonuç olarak FMF'in çok nadir görülen bir komplikasyonu olan hepatik amiloidozun daha nadir bir presentasyonu olan intrahepatik kolestazlı bu olgu, bu açıdan dikkat çekicidir.

KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *The Lancet* 1998; 351: 659-663.
2. Matzner Y. Biologic and clinical advances in Familial Mediterranean fever. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995, 18: 197-204.
3. Sohar E, Gami J, Pros M, et al. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-253.
4. Pros E, Langevitz P, Livneh A, et al. Genotype-phenotype correlation in Familial Mediterranean fever: A preliminary report. In Sohar E, Gafni J, Pross M.(eds). *Proceedings of the 1st International conference on FMF (Jerusalem, 1997)*. Tel-Aviv; Frude. 1997; 260-264.
5. Lovet LB, Persey MR, Madhoo S, et al. The liver in systemic amyloidosis: Insights from ¹²⁵I serum amyloid P component scintigraphy in 484 patients. *Gut* 1998; 42: 727-734.
6. Rubinow A, Koff RS, Cohen AS. Severe intrahepatic cholestasis in primary amyloidosis a report of four cases and review of the literature. *Am J Med* 1978; 64: 937-946.
7. Peters RA, Koukoulis G, Gimson a, et al. Primary amyloidosis and severe intrahepatic cholestatic jaundice. *Gut* 1994; 35: 1322-1325.
8. Dişlen N, Koniçe M, Aral O, et al. General characteristics of our 426 cases of FMF. *The first symposium on recurrent hereditary polyserositis*. April 28-29, 1990. Amman Jordan Abstract Book, 22.
9. Saatçi U, Tınaztepe K, Özdemir S, et al. Familial Mediterranean fever in children report of large series and discussion of the risk an prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997, 156: 619-623.
10. Paydaş P. Report on 59 patients with renal amyloidosis. *Int Urol Nephrol* 1999; 31(5): 619-631.
11. Harrison RF, Hawkins PN, Roche WR, et al. Fragile liver and massive hepatic haemorrhage due to hereditary amyloidosis. *Gut* 1996; 38: 151-152.
12. Levy M, Fryd DH, Eliakin M. Intrahepatic obstructive jaundice due to amyloidosis of the liver: A case report and review of the literature. *Gastroenterology* 1971; 61: 234-238.
13. Finkelstein SD; Fornasier VL, Pruzanski W, et al. Intrahepatic cholestasis with predominant pericentral deposition in systemic amyloidosis. *Hum Pathol* 1981; 12: 470-472.
14. Melkebeke P, Vandepitte J, Hannon R, et al. Huge hepatomegaly, jaundice and portal hypertension due to amyloidosis of the liver. *Digestion* 1980; 20: 351-357.
15. Melate M, Manconi R, Magris D, et al. Different morphologic aspects and clinical features in massive hepatic amyloidosis. *Digestion* 1984; 29: 138-145.
16. Cox R. Amyloidosis of the liver causing jaundice. *Postgrad med j*. 1979; 72: 891-892.
17. Rubio PA, Farrell EM, Lehane DE. Primary liver amyloidosis producing obstructive jaundice. *South Med J*. 1979; 72: 893-895.
18. Hoffman MS, Stein BE, Davidion MM, et al. Hepatic amyloidosis presenting as severe intrahepatic cholestasis: A Case report and review of the literature. *AJG*. 1988; 83(7): 783-785.
19. Gastineau DA; Gertz MA, Daniles TM, et al. Inhibitor of the thrombin time in systemic amyloidosis. a common coagulation abnormality. *Blood* 1991; 77: 2637-2640.
20. Glenner GG. Factor X deficiency and systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1977; 1008: 297-304.
21. Galbraith PA, Sharmo N, Parker W, et al. Acquired factor X deficiency. Altered plasma antitrombin activity and association with amyloidosis. *JAMA* 1974; 230: 1698-1702.
22. Furie B, Grene E, Furie BC. Syndrome of acquired factor X deficiency and systemic amyloidosis. *NEJM* 1977; 297: 81-87.
23. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis: the natural history in 80 patients. *Am J Med* 1988; 85: 73-80.
24. Stauffer MH, Gross JB, Foulk WT, et al. Amyloidosis: diagnosis with needle biopsy of the liver in eighteen patients. *Gastroenterology* 1961; 41: 92-96.