

Sistemik amiloidoz ve gastrointestinal sistem: 4 olgu nedeni ile

Systemic amyloidosis and the gastrointestinal system: Report of 4 cases

Aydın Şeref KÖKSAL¹, İbrahim ERTUĞRUL², Dilek OĞUZ², Meral AKDOĞAN², Sedef KURAN², Aysel ÜLKER², Burhan ŞAHİN²

Ankara Onkoloji Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği¹, Ankara

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği², Ankara

Sistemik amiloidoz gastrointestinal sistemin ağızdan anüse kadar her kısmını tutabilir. Hastaların %30 ile %60'ında gastrointestinal sistemi ilgilendiren semptomlar görülür. Alt ve üst gastrointestinal kanama, motilite bozuklukları, ciddi malabsorpsiyon ve hatta infarktüs ve perforasyona neden olabilir. Bu vaka takdiminde kliniğimizde son dönemlerde gastrointestinal sistem amiloidozu tanısı konulan hastalar sunularak bu konunun gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Amiloidoz, gastrointestinal sistem

Systemic amyloidosis can involve any part of the gastrointestinal tract from mouth to anus. Thirty to sixty percent of the patients have gastrointestinal symptoms. It can lead to lower and upper gastrointestinal bleeding, motility disorders, severe malabsorption and even infarction and perforation. In this case report we aimed to present our patients with gastrointestinal system amyloidosis and to review this topic.

Key words: Amyloidosis, gastrointestinal system

GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik amiloidoz tek bir hastalık olmayıp protein yapıda fibriller içeren çözünmeyen bir madde hücre dışı dokuda birikmesi ile karakterize hastalıklara verilen genel addır. Amiloid proteinleri Kongo-kırmızısı ile boyandığında polarize ışıkta yeşil refle verirler. Proteolitik sindirime dirençli fibriller kalp, böbrek ve gastrointestinal sistem (GİS) gibi hayati organlardaki normal dokuları tahrip ederek erken ve ani ölüme neden olabilirler (1, 2).

Sistemik amiloidozun 5 ana tipi vardır. AL amiloidozunda kemik iliğindeki multipl myeloma klonal hücreleri amiloidojenik immünooglobulinler üretirler. AA veya sekonder, reaktif amiloidoz inflamasyona yanıt olarak karaciğerde üretilen bir akut faz proteini olan serum amiloid proteinine bağlı olarak gelişir. Kronik infeksiyonlar, kronik inflamatuvar hastalıklar ve neoplazmlar sekonder amiloidozu neden olabilirler. Ailesel veya AF amiloidoz mutant proteinlerin (en sıklıkla transthyretin) amiloid fibriller oluşturduğu bir grup otozomal dominant geçişli hastalıklardır. Diyalize bağlı amiloidoz (AH) uzun süreli diyaliz tedavisindeki hastalarda β 2-mikroglobulin ile ilişkili amiloidozdur. Senil amiloidoz yaşlılarda değişik organlarda görülen amiloid birikimidir.

Sistemik amiloidozda GİS tutulumu sık görülmekte olup hastaların %30 ile %60'ında GİS'i ilgilendiren semptomlar görülür (3). En sık görülen gastrointestinal semptomlar karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı, kusma, ishal ve kabızlıktır (4). Otopsi çalışmalarında hastaların %70 ile %100'ünde GİS ve karaciğerde amiloid birikimi olduğu rapor edilmiştir (5).

Bu vaka takdiminde kliniğimizde son dönemlerde GİS amiloidozu tanısı konulan hastalar sunularak bu konunun gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

VAKALAR

Vaka 1:

54 yaşında erkek hasta 1 aydır karında ve ayaklarda şişlik şikayeti ile gittiği doktora asit tespit edilmesi üzerine hastanemize başvuruyor. Yaklaşık 10 yıldır bel ağrısı olan hastanın giderek bel ve boyun hareketleri kısıtlanmış. Daha önce benzer yakınması yokken son 6-7 aydır günde 6-7 defa ara ara kanlı ishali oluyormuş.

Fizik muayenede bel ve boyun hareketleri ileri derecede kısıtlı, ayak dorsumu ödemli idi. Laboratu-

var incelemelerinde (patolojik bulgular) ESR: 118 mm/saat, albumin: 0,9 gr/dl, 24 saatlik idrarda esbach:13gr bulundu. Sakroiliak grafide sakroiliak eklemler bilateral ankiloze idi. Abdomen ultrasonografide ince barsak ansları arasında serbest sıvı, sağ plevral mayi, sağ böbreğin 94x38 mm boyutlarında olduğu izlendi. Kolonoskopide terminal ileum ve tüm kolonda hiperemik, ödemli alanlar ve lineer ülserasyonlar görüldü. Biyopsi sonucunda yaygın amiloid birikimi tespit edildi. İnce barsak pasaj grafisinde ileum luplarında yer yer düzensiz mukozal yapılar tespit edildi. Bu bulgular ile ankilozan spondilit tanısı konulan hastada buna bağlı olarak amiloidoz geliştiği ve yaygın gastrointestinal ve renal tutulum olduğu düşünüldü. Melfalan ve kolşisin tedavisine başlandı.

Vaka 2:

60 yaşında erkek hasta sağ böğür ağrısı ve gelişimi tarzda sırt ve boyun ağrısı şikayeti ile başvurduğu merkezde ALP ve GGT yüksekliği bulunması üzerine hastanemize başvuruyor. Hikayesinden kronik böbrek yetmezliği tanısı ile 2 aydır diyalize girmekte olduğu öğreniliyor.

Laboratuvar incelemelerinde (patolojik bulgular) Hb: 10 gr/dl, ESR: 121 mm/saat, kreatinin: 7,9 mg/dl, GGT: 85 IU/ml, ALP: 2330 IU/ml, albumin: 1,6 gr/dl bulundu. Abdomen sonografide karaciğer normalden büyük, her iki böbrek vertikal uzunluğu 9 cm olarak bulundu. Rektumdan alınan biyopside serum Amiloid A protein pozitifliği gösteren amiloid birikimi tespit edildi. Bu bulgular ile hastada sekonder amiloidoz tanısı konulurken hepatomegali ve ALP ile GGT yüksekliğinin amiloidozun karaciğer tutulumuna bağlı olduğu düşünüldü. Kolşisin tedavisine başlandı.

Vaka 3:

59 yaşında erkek hasta 2 gündür devam eden siyah katı dışkılama, halsizlik ve baş dönmesi yakınmaları ile başvuruyor. Hikayesinden 14 yıldır Ailevi Akdeniz Ateşi ve KBY tanıları ile izlenmekte olduğu öğreniliyor.

Laboratuvar incelemelerinde (patolojik bulgular) Hb: 9,9 gr/dl, kreatinin: 3 mg/dl idi. Abdomen sonografide karaciğer ekosu ince granüler, dalak boyutları üst hudutta, antrum duvarı belirgin ve böbrekler atrofik olarak bulundu. Özofagogastroduodenoskopi (ÖGD)'de özofagus distalinde lineer erozyonlar, fundus, korpus ve antrum mukozası ileri derecede ödemli, yılan derisi görünümünde, bulbus ödemli ve hiperemik idi. Mide antrumundan alınan endoskopik biyopsinin Kongo-

kırmızısı ile histokimyasal değerlendirilmesinde amiloid birikimi tespit edildi. Bu bulgular ile hastada Ailevi Akdeniz Ateşine bağlı amiloidoz geliştiği düşünüldü.

Vaka 4:

62 yaşında erkek hasta nefes darlığı şikayeti ile başvurduğu dış merkezde hepatomegali tespit edilmesi üzerine araştırılmak üzere merkezimize başvurdu.

Fizik muayenede karaciğer umbilikus hizasına kadar palpe edilmekte idi. Laboratuvar incelemelerinde (patolojik bulgular) Hb: 9.3 gr/dl, ESR: 62 mm/saat, ALP: 824 IU/ml, GGT: 214 IU/ml bulundu. Hepatomegali nedeninin araştırılması amacı ile karaciğer biyopsisi yapıldı. Kongo-kırmızısı ile yapılan histokimyasal çalışmada pozitif boyanma tespit edilerek amiloidoz tanısı konuldu. ÖGD'de prepilorik antrumda, bulbus ve inen kıtada çok sayıda angiodisplastik lezyonlar, bulbus- ta ülserasyonlar izlenen hastanın inen kıtadan alınan biyopsilerinde de amiloid birikimi gösterildi. Jejunoskopide jejunum proksimalinde polipoid kitleler izlendi. Rektoskopide rektumda dimunif polip dışında patolojik bulgu olmayan hastanın biyopsisinde amiloid pozitif olarak bulundu. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi normal olarak değerlendirildi. Monoklonal hafif zincir düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Bu bulgular ile amiloidoz tanısı konulan hastada primer amiloidoz düşünülmele beraber histokimyasal incelemelerde amiloidozun tipi belirlenemedi. Kolşisin tedavisi başlandı.

TARTIŞMA

Sistemik amiloidoz GİS'in ağızdan anüse kadar her kısmını tutabilir. Hastalarda alt ve üst gastrointestinal kanama, motilite bozuklukları, ciddi malabsorpsiyon ve hatta infarktüs ve perforasyona neden olabilir (6-9). Amiloid proteini özofagusta vagus siniri, myenterik pleksus, vasa nervosa ile düz ve çizgili kaslarda depolanarak dismotiliteye neden olur (10). Hastalar genelde disfaji ve reflü semptomları ile başvururlar.

Amiloidoz midede gastroparezi, mide çıkış obstruksiyonu, epigastrik ağrı, amiloid tümörler, peptik ülserasyon, hematemiz ve melenaya neden olur. Mayo Klinik'ten yapılan bir çalışmada AL amiloidozu olan 769 hastanın 59'unda (%8) biyopsi ile kanıtlanmış GİS amiloidozu bulunmuştur (11). Bu hastaların 8'inde hematemiz veya

uzamış bulantı ve kusma ile karakterize semptomatik gastrik amiloidoz bulunmakta olup, hastaların 5'inde gastroparezi ve birer hastada mide çıkış obstruksiyonu, tümör oluşumu ve perinöral, perivasküler amiloid depolanması bulunmuştur. Bizim hastalarımızdan 3. vakada takdim edilen hasta melena yakınması ile başvurmuş olup ÖGD'de mide fundus, korpus ve antrum mukozası ileri derecede ödemli, yılan derisi görünümünde bulunarak alınan biyopsinin Kongo-kırmızısı ile histokimyasal değerlendirilmesinde amiloid birikimi tespit edilmiştir.

Amiloid ince barsakta kan damarlarının duvarında birikerek iske mi ve infarktüse, kas tabakasında birikerek dismotiliteye ve muskularis mukozada birikerek malabsorbsiyona neden olur. İntersik ve ekstrinsik sinir sisteminde birikebilir. Hastalarda ishal, kabızlık, malabsorbsiyon, psödo-obstruksiyon, kanama ve vasküler yetmezliğe neden olur. İshal oldukça sık görülmekte olup sıklıkla şiddetlidir. Ailesel amiloid nöropatide kontrol edilemeyebilir. GİS'in motilitesindeki yavaşlama bakterilerin aşırı çoğalmasına neden olarak safra tuzu dekonjugasyonu aracılığı ile ishale neden olur. Amiloidin karın sinirleri ve gangliolarındaki birikimi ishalin diğer bir nedenidir. Psödo-obstruksiyon amiloidin tipine göre farklı bulgu verir. Tada ve arkadaşlarının 17 primer, sekonder ve diyaliz ilişkili amiloidozlu hastada yaptıkları bir çalışmada AL ve AH amiloidozlu hastaların kronik ve aralıklı obstruksiyon semptomları ile başvururken AA amiloidozlu hastaların akut obstruksiyon semptomları ile başvurdukları bildirilmiştir (12). AA amiloidozu olan 13 hastanın 12'si düzelirken AL ve AH amiloidozu olan hastaların hepsi ölmüştür. Otopsi yapılan 7 hastada düz kas infiltrasyonunun AL ve AH amiloidozuna, myenterik plexus infiltrasyonunun AA amiloidozuna özgül olduğu görülmüştür. İnce barsaklardaki kanama kan akımındaki ilerleyici tıkanma sonucunda gelişen barsak iskemisi veya infarktüsü sonucunda gelişebileceği gibi belirgin infiltre bir alandaki ülserden veya daha sıkça da tespit edilebilen bir lezyon olmaksızın genel sızıntıdan kaynaklanır (6).

Amiloidoz kolonda intestinal psödo-obstruksiyon, kabızlık, ishal, rektal kanama, iskemik kolit, intestinal infarktüs, ülserasyon ve morfolojisi kronik inflamatuvar hastalıklara benzeyen kolite neden olabilir (13). Bizim hastalarımızdan birinci vakada takdim edilen hasta kanlı ishal yakınması ile başvurmuş olup kolonoskopide kronik infla-

matuvar hastalıklara benzeyen terminal ileum ve tüm kolonda hiperemik, ödemli alanlar ve lineer ülserasyonlar görülerek alınan biyopside yaygın amiloid birikimi tespit edilmiştir. Amiloid pankreasta depolanıp asiner atrofi sonucunda pankreas yetmezliği ve steatoreye, malabsorpsiyona neden olabilir (14).

Karaciğerde amiloid birikimi üç temel şekilde görülür: Disse aralığı ve intralobüler sinüzoidal veya parankimal tutulum, vasküler ve periportal tutulum, parankimal ve periportal tutulumun karışımı (15). Diğer bir olağan dışı tutulum şekli de nonglobüler parankimal veya vasküler tutulum olmaksızın Disse aralığı, portal triad veya her ikisinde birden çapları 5-40µm oval globüler amiloid birikimleridir (16). Sinüzoidal veya parankimal tutulumun baskın olduğu hastalar bazen asitin de eşlik ettiği masif hepatomegali ile başvururlar. Portal kan damarlarının duvarında amiloid birikimi olan hastalarda ise hepatomegali daha az belirgin veya hiç görülmeyebilir. Karaciğerin amiloidozu hepatomegali (%40-50), ALP'de orta düzeyde yükselme ve genellikle normal karaciğer fonksiyonları ile karakterizedir. Serum aminotransferaz seviyelerinde yükselme daha az sıklıkta görülürken bilirubin düzeylerinde yükselme çok nadirdir. Protrombin zamanında bozulma görülebilir. Karaciğerdeki amiloidozun yaygınlığı ile karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulma arasında zayıf bir ilişki vardır (17). Kronik karaciğer hastalığının bulguları ender görülmekte olup portal hipertansiyon ve özofagus varisleri rapor edilmiştir (18). Bizim hastalarımızdan 4. vakada takdim edilen hasta masif hepatomegali tespit edilmesi üzerine araştırılmak üzere merkezimize başvurduğunda yapılan laboratuvar incelemelerinde ALP ve GGT değerleri yüksek iken serum aminotransferaz ve bilirubin düzeyleri normal sınırlarda idi. Karaciğer biyopsisinde Kongo-kırmızısı ile yapılan histokimyasal çalışmada pozitif boyanma tespit edilerek amiloidoz tanısı konuldu.

Amiloidozun radyolojik görünümü karakteristik. Özofagusta dismotiliteye bağlı olarak reflü, dilatasyon ve peristaltizmde azalma görülebilir. Üst gastrointestinal serilerde rugal foldlarda azalma, rijidite ile sıklıkla baryum retansiyonunun eşlik ettiği midede dilatasyon ve ender olarak prepiloric ve piloric bölgede daralmanın eşlik ettiği obstruksiyon görülebilir. Mide duvarında diffüz kalınlaşma veya amiloid kitle görülebilir (19). İnce barsak grafilinde valvula conniventeslerde kes-

kin sınırlı kalınlaşma, barsakta dilatasyon ve nodüler lezyonlar görülebilir. Kolon grafilerinde özellikle sigmoid kolon ve rektumda dolma defektleri, iskemiye bağlı ülserasyon, daralma ve rijidite görülebilir (20).

Tada ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 37 AA veya AL amiloidozlu hastanın endoskopi bulguları özetlenmiştir (21). ÖGD'de hastaların %6'sında granülarite, %5'inde erozyonlar, %3'ünde yüzeysel ülserasyonlar ve yine %3'ünde mukozal hassasiyet görülmüştür. Hastaların %62'sinin midesinde çok sayıda erozyonlar, %35'inde granüler görünüm, %16'sında ülserasyonlar ve %14'ünde mukozal hassasiyet görülmüştür. Hastaların %70'inde ikinci kısımda daha belirgin olmak üzere duodenumda çapları 1-3 mm'den küçük beyazimsı granüllerin oluşturduğu granülarite görülmüştür. Hastaların %5'inde sarı-beyaz polipoid yapılar, %57'sinde erozyonlar, %14'ünde ülserasyonlar ve %16'sında mukozal hassasiyet görülmüştür. Hastaların %34'ünün kolon ve rektumunda granülarite, %11'inde erozyon, %9'unda ülserasyon ve yine %9'unda mukozal hassasiyet görülmüştür. Yine Tada ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada 30 hastanın jejunumları endoskopi ile incelendiğinde granülaritenin AA amiloidozunda daha sık olduğu görülürken, polipoid oluşumların ve valvula konniventelerdeki kalınlaşmanın sadece AL amiloidozunda olduğu görülmüştür (22). Bizim

hastalarımızdan 4. vakada da jejunoskopide jejunum proksimalinde polipoid kitleler izlenmiş olup, Tada ve arkadaşlarının kendi vakalarında da belirttikleri gibi hastada AL amiloidozu düşünülmüşse de amiloidozun tipi belirlenememiştir.

Amiloidozun kesin tanısı doku biyopsilerinin histolojik incelenmesi ile konur. Abdominal cilt altı yağ aspirasyonu oldukça kolay bir metod olup umbilikus altındaki karın duvarından aspire edilen yağ hücrelerinin Kongo-kırmızısı ile boyanıp polarize ışıktaki incelenmesi esasına dayanmaktadır. AL amiloidozda duyarlılığı yüksek olmasına rağmen AA amiloidozda yalancı negatif sonuçlar oldukça sıktır (23). Amiloidoz tanısı için GİS'den de biyopsi alınabilir. İki farklı çalışmada rektal biyopsi duyarlılığının %89-94, ince barsak biyopsisinin %86-100, kolonun %73-91, midenin %86-95 ve karaciğer biyopsisinin çalışmalarının birinde duyarlılığının %100 olduğu bildirilmiştir (3, 21).

Amiloidozun özgül bir tedavisi yoktur. AL amiloidozunda aralıklı melfalan ve steroid tedavisi verilir. İnflamatuvar barsak hastalığı veya Ailevi Akdeniz Ateşine bağlı amiloidozun tedavisinde kolşisin kullanılır. Diğer reaktif amiloidozlarda kolşisin tedavisi aynı düzeyde etkin bulunmamış olup en iyi tedavi inflamasyonun kaynağını basılamak ve infeksiyonu tedavi etmektir. Kolşisinin reaktif amiloidozlu hastalarda gastrointestinal sistemdeki amiloid birikimi üzerine olan etkisi bilinmemektedir (24).

KAYNAKLAR

1. Cohen AS. Proteins of the systemic amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 55-67.
2. Gertz MA, Kyle RA. Amyloidosis: Prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 124-38.
3. Lee JG, Wilson JAP, Gottfried MR, et al. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *South Med J* 1994; 87: 243-47.
4. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 898-909.
5. Rocken C, Saeger W, Linke RP. Gastrointestinal deposits in old age: Report on 110 consecutive autopsical patients and 98 retrospective biopsical specimens. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 641-49.
6. Levy DJ, Franklin GO, Rosenthal WS. Gastrointestinal bleeding and amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 422-26.
7. Carrizosa J, Lin KY, Myerson RM. Gastrointestinal neuropathy in primary amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 1973; 59: 541-46.
8. French JM, Hall G, Parish DJ, et al. Peripheral and autonomic nerve involvement in primary amyloidosis associated with uncontrollable diarrhea and steatorrhea. *Am J Med* 1965; 39: 277-84.
9. Cengiz K, Şahan C, Güner E. Amiloidoz ve gastrointestinal sistem. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 2000; 17(4): 270-76
10. Rubinow A, Burakoff R, Cohen AS, et al. Esophageal manometry in systemic amyloidosis: A study of 30 patients. *Am J Med* 1983; 75: 951-56.
11. Menke DM, Kyle RA, Fleming CR, et al. Symptomatic gastric amyloidosis in patients with primary systemic amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 763-67.
12. Tada S, Iida M, Yao T, et al. Intestinal pseudoobstruction in patients with amyloidosis: Clinicopathologic differences between chemical types of amyloid protein. *Gut* 1993; 34: 1412-417.
13. Kumar SS, Appavu SS, Abcarian H, et al. Amyloidosis of the colon: Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 541-44.
14. Gilat T, Spiro H. Amyloidosis and the gut. *Am J Dig Dis* 1968; 13: 619-33.
15. Chopra S, Rubinow A, Koff RS, et al. Hepatic amyloidosis: A histopathologic analysis of primary (AL) and secondary (AA) forms. *Am J Pathol* 1984; 115: 186-93.
16. Kanel GC, Uchida T, Peters RL. Globular hepatic amyloid-An unusual morphologic presentation. *Hepatology* 1981; 1: 647-52.
17. Levine RA. Amyloid disease of the liver: Correlation of clinical, functional and morphologic features in forty-seven patients. *Am J Med* 1962; 33: 349-57.
18. Kapp JP. Hepatic amyloidosis with portal hypertension. *JAMA* 1965; 191: 497-99.
19. Cooley RN. Primary amyloidosis with involvement of the stomach. *Am J Roentgenol* 1953; 70: 424-36.

KÖKSAL ve ark.

20. Seliger G, Krassner RL, Beranbaum ER, et al. The spectrum of roentgen appearance in amyloidosis in the small bowel and large bowel. *Radiology* 1971; 100: 63-70.
21. Tada S, Iida M, Iwashita A, et al. Endoscopic and biopsy findings of the upper digestive tract in patients with amyloidosis. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 10-4.
22. Tada S, Iida M, Yao T, et al. Endoscopic features in amyloidosis of the small intestine: Clinical and morphologic differences between chemical types of amyloid protein. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 45-50.
23. Libbey CA, Skinner M, Cohen AS. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1549-552.
24. Friedman S, Janowitz HD. Systemic amyloidosis and the gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 1998; 27: 595-14.