



AMİLOİDOZİS TANISINDA ZORLUKLAR: BÖBREK İĞNE BİOPSİSİNDEN KAÇINILABİLİR Mİ?*

DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS OF AMYLOIDOSIS: IS IT POSSIBLE TO SPARE THE KIDNEY FROM BIOPSY?

Sait ŞEN Murat Bülent ALKANAT Taner AKALIN Nazan ÖZSAN

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji AD, Bornova, İzmir

Anahtar Sözcükler: amiloid, amiloidozis, böbrek, biopsi,
Key Words: amyloid, amyloidosis, kidney, biopsy

ÖZET

Amiloidozis sistemik bir hastalık olup kesin tanı için dokuda amiloid birikiminin gösterilmesi gereklidir. Klinik kuşku olduğunda öncelikle yağ doku ve rektum biopsileri tercih edilir, birikim saptanmazsa böbrek ve/veya diğer organ biopsileri yapılmaktadır. Ancak birikimler az olduğunda ve uygun koşullarda değerlendirilmediğinde gözden kaçabilir. Bu çalışmada böbrek biopsisinde amiloid saptanan olguların diğer biopsileri tekrar değerlendirilerek amiloid birikimi açısından böbrek biopsisinin gerekliliği araştırıldı.

Çalışmaya son üç yıl içinde böbrek biopsisi ile amiloidozis tanısı almış 55 olgu alındı. Bu olguların 15'inin diğer organlara ait 35 biopsisi yeniden değerlendirildi. Biopsilerin 7'si rektum, 6'sı kemik iliği, 6'sı mide, 3'ü karaciğer, 3'ü tükrük bezi, 2'si deri, 2'si cilt altı yağ dokusu olup mesane, kas, jejunum, dişeti, barsak ve böbrek'e ait birer biopsi incelendi. Olguların 14'ünün diğer-biopsilerinde de birikim saptandı, bunların 10'nunda böbrek biopsisi yapılmadan da amiloidozis tanısı konabileceği belirlendi. Amiloid birikimleri 6 rektum, 6 mide, 3 tükrük bezi, 2 kemik iliği ve birer deri, mesane, jejunum, glomerül içermeyen böbrek biopsisinde saptandı. Üç olguda diğer biopsiler amiloid tipi ve etiolojisi belirleme için yapılmıştı. Tanıda gecikmeye klinik verilerin eksikliği, teknik sorunlar ve biopsinin yetersizliğinin neden olduğu belirlendi.

Amiloidozis kuşkusu duyulan olgularda böbrek biopsisi uygulanmadan önce olgunun varsa diğer biopsileri yeterli klinik bilgi ile tekrar değerlendirildiğinde amiloid tanısı konulabilir. Bu şekilde böbrek iğne biopsisinden kaçınmak mümkündür.

SUMMARY

Amyloidosis is a systemic disease and amyloid deposition in tissue has to be shown to reach the exact diagnosis. If there is a clinical suspicion of amyloidosis, adipose tissue or rectum biopsy is preferred. If amyloid deposition can't be shown, renal and/or other organ biopsies are done. Minute depositions and those which are evaluated improperly, could be missed. In this study, we have investigated the necessity of renal biopsy for determination of amyloidosis, by evaluation of other biopsies of cases with renal amyloidosis.

Fifty-five cases with a diagnosis of renal amyloidosis in the last three years were included in this study. Thirty-five biopsies from other organs of the fifteen cases were reevaluated. Of these 35 biopsies, seven were from rectum, six from

Yazışma adresi: Sait Şen, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji AD,
Bornova, İzmir

Makalenin geliş tarihi: 21. 10. 2002 ; kabul tarihi: 24. 12. 2002

bone marrow, six from stomach, three from liver, three from salivary gland, two from skin, two from adipose tissue, and one from bladder, muscle, jejunum, gingiva, intestine and kidney. Amyloid deposition was detected in other organ biopsies of fourteen cases. In ten of them diagnosis could be made without renal biopsy. Amyloid deposition was found in 6 rectum, 6 stomach, 3 salivary gland, 2 bone marrow, one skin, bladder, jejunum and kidney (without glomeruli) biopsies. In three of the cases other biopsies were done for determination of amyloid subtype and the etiology. Incomplete data, technical problems and insufficient biopsy were the reasons that cause delay in diagnosis.

Amyloidosis can be identified if the patients' other organ biopsies are reevaluated with sufficient clinical data before considering a renal biopsy. In this situation it is possible to spare the kidney from biopsy.

GİRİŞ

Amiloidozis sistemik bir hastalık olup dokularda amiloid proteinlerinin birikimi ile karakterizedir. Birçok etiyolojik faktör değişik biokimyasal özelliklerde amiloid proteinleri bir kimine neden olurken biofiziksel özellikler (Kongo kırmızı boyanma, polarize ışıkta yeşil renk, beta tabakalı yapı, elektron mikroskopta fibrile görünüm gibi) tümünde aynıdır (1).

Amiloidozis kesin tanısı için dokularda amiloid birikiminin gösterilmesi gereklidir. Romatoid artrit, ailevi akdeniz ateşi (AAA) veya kronik enfeksiyonlar gibi bir çok duruma sekonder amiloid birikimi eşlik edebilmektedir. Klinik olarak kuşku olduğunda öncelikle yağ doku ve rektum biopsisi gibi noninvaziv yöntemler tanı için tercih edilmekte, birikim saptanmazsa semptomlara yönelik böbrek ve diğer organ biopsileri yapılmaktadır.

Histopatolojik tanı için birikimlerin Kongo kırmızısı (KK) ile kırmızı boyanması ve polarize mikroskopta ışığı çift kırması gereklidir. Ancak birikimler az olduğunda ve uygun koşullarda değerlendirilmediğinde gözden kaçabilir.

Bu çalışmada böbrek biopsisinde amiloid birikimi saptanan olguların diğer organ biopsileri amiloid birikimi açısından tekrar değerlendirilerek amiloidozis tanısı için böbrek biopsisinin gerekliliği araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif çalışmaya 1999-2002 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında böbrek biopsisinde amiloid birikimi saptanmış olan olgular alındı. Bu olguların diğer organ biopsileri ve klinik ön tanıları amiloidozis açısından tekrar değerlendirildi.

Tüm biopsi örnekleri formalinde fikse edilip parafine gömüldü. Rutin hematoksilen eozin kesitler yanısıra, KK, immun peroksidaz yöntemle anti amiloid A (1/100 dilüsyon), (M 0759, DAKO, Carpinteria, USA), kappa (N 01568, Dako, Carpinteria, CA; USA) ve lambda (N 01569, DAKO, Carpinteria, USA) boyanmış kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi (düz ve polarize ışık mikroskobu). KK için Putchler'in modifiye Bennhold yöntemi kullanıldı (2). Böbrek biopsi örneklerinin değerlendirilmesi, amiloid

tanısının konulması ve KK boyama yöntemi detayları diğer yayınlarda verilmiştir (3-6).

Retrospektif değerlendirmede KK negatif bulunan biopsilerde KK tekrarlandı. Klinik ve/veya histopatolojik olarak amiloid kuşkusu olmadığı için KK yapılmayan biopsiler ise KK ile boyanarak amiloidozis açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Amiloidozis tanısında gecikmeye neden olan faktörler klinik ve patolojik faktörler olarak ayrıldı. Biopsi gönderme formlarında sekonder amiloidozise yol açabilecek etiyolojilerin ve amiloidozis ön tanısının olmaması (daha önce amiloid tanısı almış olan olgularda dahil), klinik faktörler olarak belirlendi. Patolojik faktörler ise klinik amiloidozis ön tanısının olmasına rağmen yapılan KK boyama yönteminde birikimlerin saptanmaması (KK yönteminde veya değerlendirilmesinde yetersizlik, incelenen kesitte birikimin olmaması gibi) veya daha önceki biopsilerde amiloidozis tanısı olmasına rağmen KK uygulanmaması olarak belirlendi.

BULGULAR

Renal amiloidozis tanısı almış 55 olgudan, 15'inin diğer organlara ait 35 biopsisi yeniden değerlendirildi. Bu olguların yaş, cinsiyet böbrek biopsisi ve diğer biopsilere ait klinik bilgileri, Tablo 1'de verilmiştir. Diğer organ biopsilerinin 7'si rektum, 6'sı kemik iliği, 6'sı mide, 3'ü karaciğer, 3'ü tükrük bezi, 2'si cilt altı yağ dokusu kalanlarında mesane, deri, konjonktiva, kas, jejunum, dişeti, barsak ve böbrek'e aitti.

Olgulardan sadece birinde daha önce alınmış olan dişeti biopsisinde amiloid birikimi saptanmadı (Tablo 2). Yeniden değerlendirme sırasında daha önce amiloid birikimi belirlenmemiş 6 rektum, 6 mide, 3 tükrük bezi, 2 kemik iliği ve birer konjonktiva, mesane, jejunum, böbrek biopsisinde amiloid birikimi saptandı.

Olguların 10'unda böbrek biopsisi yapılmadan da amiloidozis tanısı konabileceği belirlendi. Bu olgulardan 6'sında diğer organ biopsilerinde amiloid ön tanısı verilmemiş ve/veya patolojik incelemede amiloidozis kuşkusu duyulmamıştı. Olguların ikisinde hem klinik hem de patolojik olarak yetersizlik saptandı. Bunların birinde böbrek

biopsisinin medulladan oluştuğu ve KK yapılmadığı için amiloid birikimi saptanamamıştı. Diğer olguda ise iki yıl önceki konjunktiva biopsisinde klinik kuşku yokken, patolojik incelemede yetersizlik nedeniyle rektum biopsisinde birikim saptanamamıştı (Resim 1). Kalan iki olguda patolojik değerlendirmedeki yetersizlikler (boyanma kalitesi ve yeni kesitte biopsinin küçülmesi) nedeniyle amiloid birikimi saptanamamıştı.

AL amiloid olarak değerlendirilen üç olgunun diğer organ biopsileri amiloid tipini kesinleştirme ve etiolojisi belirleme amacıyla yapılmıştı.

Polikistik böbrek hastalığı nedeni ile renal transplantasyon yapılan ve nefrektomi örneğinde amiloid birikimi olmayan bir olgunun transplant böbreğinde ve kemik iliği biopsisinde amiloid birikimi saptanmıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada böbrek biopsisi ile amiloidozis tanısı alan olguların yakın zamanlı diğer organ biopsileri amiloid birikimi açısından tekrar değerlendirilerek böbrek biopsisine gerek kalmadan amiloidozis tanısı alıp alamayacakları araştırılmıştır. Böbrek biopsisinde amiloid birikimi olan 15 olgunun, 14'ünün diğer biopsilerinde de amiloid birikimi saptanmıştır.

Olgulardan üçü AL amiloidozis olarak değerlendirilmiş ve diğer organ biopsileri böbrek biopsisinden sonra amiloid tanısı ve etiolojisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Nativ böbrek hastalığı erişkin tipi (otozomal dominant) polikistik böbrek hastalığı olan ve amiloid birikimi saptanmayan olguda ise transplant böbrekte gelişen amiloidozis, de novo amiloidozis olarak değerlendirilmiş, kemik iliği biopsisinde de amiloidozis saptanmıştır.

Kalan 10 olgunun diğer organ biopsileri ile de amiloidozis tanısı alabileceği ve bu tanı için böbrek biopsisine gerek olmadığı belirlenmiştir. Amiloidozis tanısında gecikmeye neden olan faktörler klinik bilgilendirmede, patolojik değerlendirme sırasında kalan biopsi boyutunda, KK boyama yönteminde ve/veya değerlendirilmesinde yetersizlikler olarak belirlenmiştir.

Değişik biokimyasal özelliklere sahip amiloid birikimleri birçok organ ve dokuda birikerek organda hasar ve yetmezliğe neden olur. Sık görülen renal amiloid birikimleri AA ve AL amiloidozis olarak ayrılabilir. AA'nın etiolojisinde kronik enfeksiyonlar, ailevi Akdeniz ateşi, romatoid artrit sık olarak karşımıza çıkmaktayken, AL'de multiple myelom, hafif zincir hastalıkları rol oynamaktadır. Ülkemizdeki böbrek biopsilerinin %90-95'inde AA amiloidozis saptanmaktadır (5,7).

Amiloidoziste klinik semptom ve bulgular, hem amiloid birikimi hem de amiloid birikimine neden olan faktöre bağlı olabilir. Klinik olarak amiloid kuşkusu duyulduğunda tanı için cilt altı yağ dokusu, rektum, dişeti biopsileri sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak bazı durumlarda birikimlere bağlı organ hasarı temel bulgudur ve proteinüri gibi bu durumlarda yapılan böbrek biopsilerinde amiloid birikimi saptanabilmektedir (8). Amiloid saptanma duyarlılığının tercih edilen biopsilere göre farklılıklar gösterdiği belirtilmektedir, böbrek biopsileri içlerinde en duyarlıdır (9). Bu çalışmada böbrek biopsisi ile diğer organ biopsileri karşılaştırıldığında genel olarak rektum, mide tükrük bezi ve kemik iliklerinde de amiloid birikimlerinin eşlik ettiği söylenebilir. Olgu sayısının az olması nedeniyle bu durum tartışılmamıştır. Ancak ilk değerlendirme sırasında klinik ve/veya patolojik bilgi eksikliği, patolojik değerlendirmeyi etkileyen KK ile ilgili teknik veya değerlendirme sorunlarına bağlı olarak bu amiloid birikimlerinin gözden kaçtığı belirlenmiştir.

Çocukluk çağı romatik hastaları içeren 8 olguluk benzer bir çalışmada da rektum biopsilerindeki amiloid birikimleri gözden kaçırılmıştır (10). Renal amiloid birikimi saptandıktan sonra bu olguların ortalama 3 yıl önce alınan rektum biopsilerinde de KK'na göre daha duyarlı olan bir yöntemle amiloidozis tanısı konabileceği belirtilmiştir. Aynı araştırmacılar KK flöresansını daha duyarlı bir yöntem olarak belirtmişlerdir (4). Diğer çalışmalarımız gibi bu çalışmada da KKflöresansı uygulanmıştır (5,6).

Çalışmamızda sadece patoloji arşiv kayıtları kullanılmış ve rektum, mide gibi gastrointestinal biopsilerin endikasyonlarının amiloidozis kuşkusu, gastrit veya rektit gibi farklı nedenlere bağlı olduğu gözlenmiştir. Biopsilerin bazılarında amiloidozis kuşkusu varken, böbrek amiloidozisi tanısı konduktan sonra yapılmasına rağmen amiloidozis ile ilgili bilgi içermeyen biopsi istek formları da saptanmıştır. Amiloidoziste klinik kuşkunun önemi büyüktür. Diğer sistemlere ait klinik bulgular ve etiolojik faktörler renal bulgularla birlikte, amiloidozis kuşkusunu akla getirebilecekse böbrek biopsisi sonraya bırakılarak diğer biopsilerde bu kuşku ekarte edilmelidir. Bunun için varsa geçmişte alınmış diğer organ biopsileri bu açıdan tekrar değerlendirilmelidir. Eski biopsiler yoksa böbrek biopsisi yapılmadan önce diğer yakınmalara yönelik daha noninvasif olan biopsiler öne alınmalı ve klinik olarak amiloidozis kuşkusu da özellikle vurgulanmalıdır.

Bir biopside amiloid birikimi değerlendirilmesinde önemli olan özellikler şu şekilde sıralanabilir.

1) amiloid birikimi kuşkusunun olması- en önemli faktörlerden birisidir. Histolojik incelemede kuşku duyulduğunda amiloid birikimine yönelik araştırmalar yapılmaktadır. Klinik kuşku varsa histolojik bulgu olmasa da amiloid birikimi

için özel yöntemler uygulanmaktadır. Bu nedenle sekonder amiloidozise yol açabilecek nedenler varsa patolojik haberdar olmalı ve amiloid araştırılmalıdır.

2) amiloid boyama yöntemi- Birçok farklı histokimyasal ve immunohistokimyasal yöntem amiloid birikimini gösterebilir. Temel olarak KK boyama yöntemi sık kullanılan, güvenilir yöntemlerdir.

3) KK boyama yöntemi ve değerlendirilmesi. Farklı KK boyama ve değerlendirme yöntemleri tanımlanmıştır. Her laboratuvar kendi boyama yöntemi ve standardını belirlemiş olmalıdır. KK düz ve polarize ışık mikroskobu yanı sıra floresan mikroskopta değerlendirilmektedir. KK yöntemi kadar değerlendiren kişinin deneyimi de önem taşımaktadır.

4) Amiloid birikimleri bazı durumlarda gözden kaçabilir. Böbrek biopsilerinde glomerüler birikimler kolaylıkla tanımlanabilir. Ancak diğer organ biopsilerinde birikimlerin az ve fokal olması, değerlendirmedeki yetersizlikler gibi nedenlerle amiloid birikimleri gözden kaçabilir. Bu nedenle amiloid birikimi olmadığı belirtilen bir biopsi ile amiloidozis olmadığı söylenemez. Klinik tanısında ısrarlı ise bu olgular selektif olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Yukarıdaki faktörler nedeniyle amiloidozis kuşkusu olan olgularda klinik-patolojik bilgi alışverişi önem taşımaktadır. Bu nedenle nefrotik sendromu olan erişkin olgularda amiloidozis kuşkusuda varsa, böbrek biopsisi uygulanmadan önce olgunun diğer biopsileri yeterli klinik bilgi ile yeniden değerlendirilmelidir. Bu şekilde amiloid birikimleri tanımlanabilir ve daha pahalı ve invaziv metod olan böbrek iğne biopsisinden kaçınmak mümkün olabilir.

Tablo 1. Olguların yaş, cinsiyet, böbrek ve diğer organ biopsi endikasyonları

No	Olgu	Yaş	C	Böbrek iğne biopsisi-KMnik ve öntanı	Diğer biopsilerin ön tanılan
1	EÇ	75	K	Nefrotik sendrom-MGN-amiloidozis	Amiloidozis, gastrit, romatoid artrit
2	EŞ	29	K	Nefrotik sendrom	Amiloidozis, bronşektazi
3	FY	47	E	Nefrotik sendrom	Amiloidozis, multipl myelom
4	GÖ	35	K	AAA-amiloidozis	
5	HI	37	E	Nefrotik sendrom-MGN-AAA-amiloidozis	Amiloid tipini belirleme
6	HY	25	E	Nefrotik sendrom	
7	iÇ	52	E	Nefrotik sendrom-MGN-MPGN	Sjögren
8	iÖ	53	E	KBY	Tüberküloz, böbrek yetmezliği, rektit
9	iU	41	E	Greft disfonksiyonu	Myelofibroz, amiloidozis
10	MS	41	K	Nefrotik sendrom-MGN-MLH	Amiloid tipini belirleme; gastrit
11	MU	40	K	Nefrotik sendrom-amiloidozis	Lenfoma, gastrit, sistit
12	RI	18	K	Poems sendromu	Bağ doku hastalığı, SLE, gastrit, amiloidozis
13	RA	54	K	AAA-amiloidozis	Anal polip
14	RK	62	E	Nefrotik sendrom-MGN-diabet	Amiloid tipini belirleme
15	ŞA	53	K	Nefrotik sendrom	Özefajit, gastrit

Açıklamalar; E erkek, K kadın, MGN membranöz glomerülo nefrit, AAA, Ailevi Akdeniz Ateşi, MPGN membranoproliferatif glomerülo nefrit, KBY kronik böbrek yetmezliği, MLH minimal lezyon hastalığı, SLE sistemik lupus eritematozus.

Tablo 2. Olguların biopsileri ve yeniden değerlendirme sonrasında amiloid birikiminin varlığı

No	Olgu	Biopsiler (sırayla)	Tanı öncesi		Tanı	Tanı sonrası	
			sonuç	faktörler		Böbrek	sonuç
1	EÇ	Konjonktiva, rektum, böbrek, mide	+0	K, P	AA	+	K
2	EŞ	Diş eti, böbrek	0	-	AA		
3	FY	Kemik iliği, rektum, böbrek	00	-, P	AA		
4	GÖ	Cilt altı, tükrük bezi, rektum, böbrek	000	-, P, P	AA		
5	HI	Böbrek, rektum, mide, karaciğer (KC), barsak			AL	● + ● ○	-, -, -
6	HY	Böbrek, böbrek	+	KP	AA		
7	İÇ	Tükrük bezi, böbrek	+	K	AA		
8	İÖ	Böbrek, rektum, kemik iliği			AA	++	K, K
9	İÜ	Böbrek, kemik iliği			AA	.	-
10	MS	Böbrek, kemik iliği, kemik iliği, mide			AL-L	● ● +	-, -, -
11	MU	Kemik iliği, böbrek, mide, mesane	+	K	AA	++	K, K
12	RI	Deri, KC, mide, jejunum, böbrek, kas, KC	00	-, -, K, K	AA	00	-, -
13	RA	Böbrek, rektum	00 ++		AA	+	K
14	RK	Böbrek, cilt altı, rektum, tükrük bezi			AL	000	-, -, -
15	ŞA	Mide, böbrek	+	K	AA		

Açıklamalar;

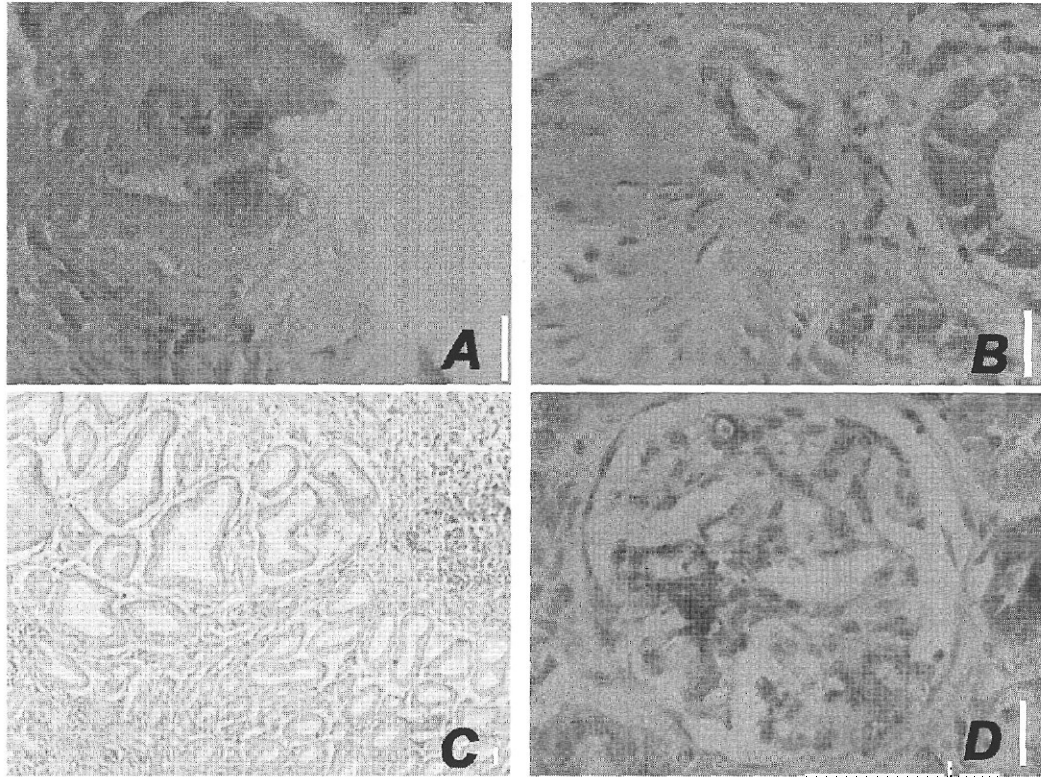
*- ilk ve ikinci değerlendirmede amiloid birikimi yok,
+ ilk bakıda amiloid birikimi araştırılmamış, çalışma sırasında amiloid birikimi saptanmış

^ ilk bakıda amiloid birikimi saptanmamış, çalışma sırasında saptanmış

● amiloid birikimi ilk bakıda rapor edilmiş.

K- Klinik; P- patolojik, faktörlere bağlı olarak amiloid birikimi saptanamaması, KC- karaciğer biopsisi, AA- Amiloid A, AL- Amiloid Hafif zincir, L- Lambda

Resim 1. Olgu 1'de farklı organlarda amiloid birikimleri; A) konjonktiva, B) rektum ve C) mide biopsisinde Kongo kırmızısı, D) böbrek biopsisinde anti amiloid A ile birikimler (bar uzunluğu 20 mikron)



KAYNAKLAR

1. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The b-fibrilosis. N Engl J Med 1980;302:1283-1292 and 1333-1343.
2. Puchtler H, Sweat F, Levine M. On the binding of congo red by amyloid. J Histochem Cytochem 1962; 10:355-364.
3. Linke RP, Gärtner HV, Michels H. High sensitive diagnosis of AA-amyloidosis using congo red and immunohistochemistry detects missed amyloid deposits. J Histochem Cytochem 1995;9: 863-869.
4. Linke RP. Highly sensitive diagnosis of amyloid and varius amyloid syndromes using Congo red fluorescence. Virchows Arch 2000;436:439-448.
5. Şen S, Ertan Y, Başdemir G. Renal amiloid birikimlerinin tayininde kongo kırmızısı flöresansı. Türk Patoloji dergisi 2001; 17:28-33.
6. Şen S, Ertan Y, Alkanat MB, Yılmaz F, Başdemir G. Amiloidozisin histopatolojik tanısındaki zorluklar. Ege Tıp Dergisi 2001;40:15-23.
7. Tuğlular S, Yalçınkaya F, Paydaş S ve ark. Retrospective analysis for etiology, clinical presentation and prognosis of 291 amyloid cases in Turkey. XV. International Congress of Nephrology and XI. Latinamerican Congress of Nephrology 1999, 2-6 May. Abstracts book page 159.
8. Rose BD, Appel GB, Kyle RA. Renal amyloidosis. UpToDate CD-ROM Release 10.2; 2002.
9. Kyle RA. Diagnosis of primary (AL) and secondary (AA) amyloidosis. UpToDate CD-ROM release 10.2; 2002.
10. Michels H, Linke RP. Clinical benefits of diagnosing incipient AA amyloidosis in pediatric rheumatic diseases as estimated from a retrospective study. Int J Exp Clin Invest 1998;5:200-207.

*Bu çalışma XIX. Ulusal nefroloji, hipertansiyon, diyaliz ve transplantasyon kongresinde (17-22 Eylül 2002, Antalya) poster olarak sunulmuştur.