

**Beta -2 mikroglobulin amiloidozu (AB<sub>2</sub> M) (diyalizle ilişkili amiloidoz)****Beta-2 microglobulin amyloidosis (AB<sub>2</sub> M) (dialysis related amyloidosis)**Sarsık B<sup>1</sup> Doğanavşargil B<sup>1</sup> Bozkurt D<sup>2</sup> Şen S<sup>1</sup><sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Bornova- İzmir, Türkiye<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova- İzmir, Türkiye**Özet**

Beta 2 mikroglobulin birikimine bağlı olarak ortaya çıkan diyaliz ile ilişkili amiloidoz, uzun dönem diyaliz hastalarında sık görülen komplikasyonlardan biridir. Beta 2 mikroglobulin, osteoartiküler dokularda özellikle de uzun kemiklerde ve sinovyal membranlarda birikme eğilimine sahiptir. Klinik bulgular karpal tünel sendromu, destrüktif artropati, kemik kistleri ve kırıkları içerir.

Biz, klinik olarak kistik lezyonu ve destrüktif artropatisi gösterilen hastada,  $\beta_2$  mikroglobulin amiloidozu tanısını koyduk. Olgu, 15 yıldan daha uzun süredir kronik böbrek yetmezliği nedeni ile hemodiyaliz uygulanan 53 yaşında erkekti. Kongo kırmızısı boyama yöntemi ve  $\beta_2$  mikroglobulin immunhistokimyası; femur boynu patolojik kırığı nedeni ile alınan operasyon materyalinde yoğun  $\beta_2$  mikroglobulin birikimlerini gösterdi.

**Anahtar Kelimeler:** Beta-2-mikroglobulin, diyaliz, amiloidoz, kronik böbrek yetmezliği.

**Summary**

*Dialysis-related amyloidosis secondary to  $\beta_2$  microglobulin deposition is a complication of long-term dialysis. Beta2 microglobulin has a tendency to deposit in the osteoarticular tissues, particularly in large bones and in synovial membranes. Clinical manifestations include carpal tunnel syndrome, destructive arthropathy, bone cysts and fractures.*

*We diagnosed a patient with  $\beta_2$  microglobulin amyloidosis in whom cystic lesion and destructive arthropathy were clinically showed. The patient was a 53-year-old man who had been on hemodialysis for more than 15 years because of end-stage renal disease. Congo red staining and  $\beta_2$  microglobulin immunohistochemistry, showed extended  $\beta_2$  microglobulin deposits in the operation material was taken because of the pathological fracture of femur .*

**Keys Words:** Beta-2-microglobulin, dialysis, amyloidosis, end stage renal disease.

**Giriş**

Diyaliz ilişkili amiloidoz (DİA),  $\beta_2$  mikroglobulin amiloidozu (A $\beta_2$ M amiloidozu) olarak da bilinmekte olup, özellikle uzun süre hemodiyaliz (HD) uygulanan hastalarda tanımlanmıştır. Ancak periton diyalizi (PD) uygulanan hastalarda ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan olgularda da gösterilmiştir (1-6).

DİA'da,  $\beta_2$  mikroglobulin ( $\beta_2$ M), sıklıkla osteoartiküler dokularda birikir. Osteoartiküler dokunun zedelenmesine bağlı olarak karpal tünel sendromu, kistik ve litik kemik lezyonları ile seyreden destrüktif artropati bulguları ile kliniğe yansır (7).  $\beta_2$ M iskelet sistemi dışında, gastrointestinal sistem, kalp ve deri gibi diğer organlarda da birikir ve uzun dönemde barsak obstrüksiyonu, kardiyak aritmi ve kalp yetmezliği gibi semptomlara da neden olur (8-11).

Yazışma Adresi: Banu SARSIK  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı,  
Bornova-İzmir-TÜRKİYE  
Makalenin Geliş Tarihi: 17.12.2008 Kabul Tarihi: 03.03.2009

Yumuşak dokularda da yoğun  $\beta_2$ M birikimi sonrasında amiloidoma olarak da bilinen pseudotümör tanımlanmıştır (3, 12).

### Olgu Sunumu

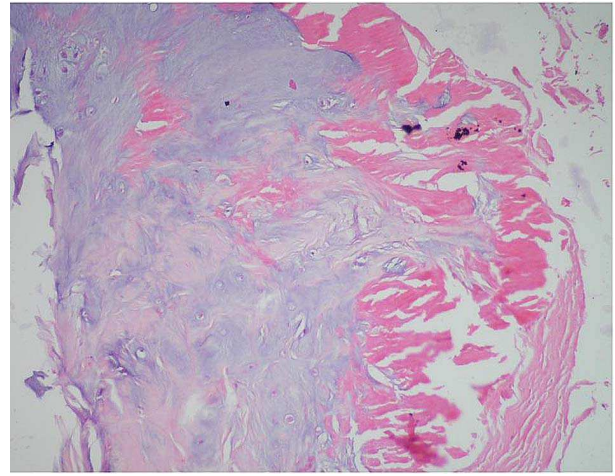
Etiyolojisi bilinmeyen böbrek hastalığı nedeni ile kronik böbrek yetmezliği gelişen 53 yaşındaki erkek hastaya 15 yıldır HD uygulanmaktadır.

Olguda kalça ağrısı nedeniyle yapılan pelvis grafisinde, kemik yapılarında ışın geçirgenliği artmış ve sağ femur baş boyun ilişkisi bozulmuş ve femur boynunda patolojik fraktüre ait görünüm saptanmıştır. Daha önce yapılan manyetik rezonans görüntüleme tetkiklerinde sağ iliak kanatta 1.5 çapında düzgün konturlu hipointens alan yanı sıra her iki kalça ekleminde sinovyanın belirgin derecede hipertrofik olduğu saptanmıştır. Her iki taraf femur baş ve boynunda, hipertrofik sinovyaya sekonder eroziv değişiklikler gözlenmiştir. Spiral bilgisayarlı tomografi ile tüm kemik yapılarında ışın geçirgenliği şiddetli bir biçimde arttığı dikkati çekmiş. İskion kolunda sağda bir kırık alanı ve komşuluğunda kallus formasyonuna sekonder dansite artışı dikkati belirlenmiştir. Bulgular hiperparatiroidi ve destrüktif artropati olarak yorumlanmıştır. Diğer kemik lezyonları açısından yapılan taramalarda her iki el bileğinde kemik yapılarında ışın geçirgenliği ileri derecede artmış, omuz ve kafa kemiklerinde belirgin bir bulgu saptanmamıştır. Bu sırada yapılan incelemelerde parathormon düzeyi 159 (normali 9-78 pg/ml),  $\beta_2$  Mikroglobulin düzeyi 51.10 (normali 0,8-2,2mg/Lt) saptanmıştır. İki taraflı omuz eklemi şikayetleri de olan olguda omuz ultrasonografisinde tendinozis, biceps tendon kılıfında sıvı, supraspinatus ve subskapularis tendon yırtığı, subskapularis tendonunda kalınlaşma subdeltoid bursada hipoekoik materyal, sıvı ve sinovyada kalınlaşma saptanmıştır.

Olguda uzun süreli diyaliz öyküsü de olduğundan sakroiliak kemikten tru-cut iğne biyopsi uygulanmış. Biopsi materyalinin histopatolojik olarak ışık mikroskopik rutin incelenmesinde az sayıda osteoporotik görünümde kemik trabekülleri ve intramedüller alanda bağ dokusunda artış izlenmiş. Amiloid birikimi açısından yapılan Kongo kırmızısı histokimyasal incelemesinde amiloid birikimi saptanmamıştır.

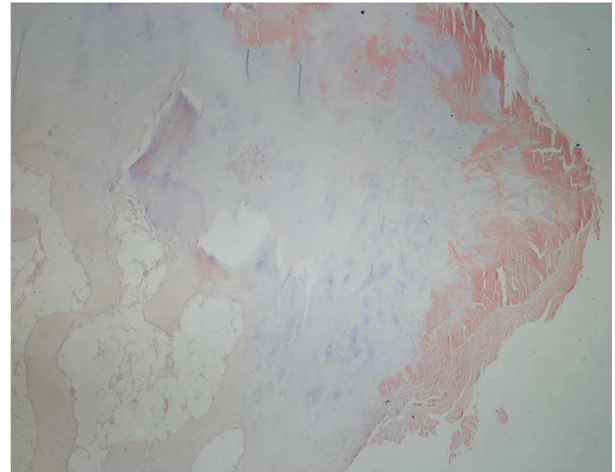
Daha sonra femur fraktürü için olguya protez amacıyla operasyon uygulanmıştır. Operasyon

sırasında çıkarılan doku örneklerinin patolojik değerlendirilmesi de yapılmıştır. Operasyon materyali 5,5x4.8x4.5 cm boyutlarında femur başı yanı sıra çevre yumuşak dokulardan oluşmaktadır. Femur başı makroskopik olarak olağan görünümde saptanmıştır. Rutin hematoksilen-eozin boyalı kesitlerin ışık mikroskopik incelenmesinde kemik trabeküllerinde hiperparatiroidi ile ilişkili olabilecek osteoporotik değişiklikler ve mikrofraktürler dikkati çekmiştir. Kemik trabekülleri arasında, sinovyada ve eklem yüzeyinde yer yer nodüler yer yer fibrilasyon gösteren asellüler amorf hiyalini birikimler izlenmiştir (Resim 1A).



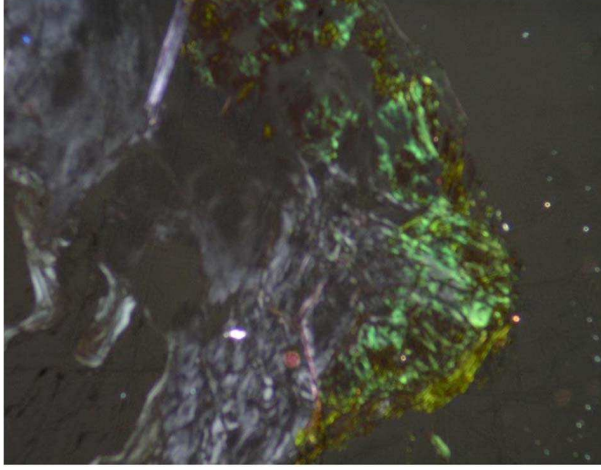
Resim 1.a. Eklem yüzeyinde amiloid birikimleri (Hematoksilen-eozin, x20)

Histokimyasal olarak; bu birikimlerde periodik asit Schiff (PAS) boyama ile zayıf, Kongo kırmızısı boyama ile (Kongo red; KK) (Resim 1B) ile güçlü pozitiflik saptanmıştır.



Resim 1.b. Kongo kırmızısı ile güçlü pozitiflik (Kongo red; KK, x20)

KK boyanmış kesitlerin polarize ışık mikroskopunda değerlendirilmesinde birikimlerde elma yeşili birefrenjans saptanmıştır (Resim 1C).



**Resim 1.c.** KK boyanmış kesitlerin polarize ışık mikroskopunda değerlendirilmesinde birikimlerde elma yeşili birefrenjans.

Kappa, lambda,  $\beta_2M$  ve amiloid A'ya karşı monoklonal antikorlar kullanılarak immunhistokimyasal inceleme yapılan olguda, Kappa, lambda ve Amiloid A negatif,  $\beta_2M$  (Resim 1D) pozitif bulunmuştur. Bu bulgular ile olgu  $A\beta_2M$  birikimli amiloidoz olarak değerlendirilmiştir. Olgu tanı aldıktan hemen sonra bir trafik kazası nedeniyle kaybedilmiştir.



**Resim 1.d.**  $\beta_2$  Mikroglobülin ile pozitiflik ( $\beta_2$  Mikroglobülin antikor, x20)

## Tartışma

Amiloidozlar ışık mikroskopik incelemede homojen eozinofilik boyanan, değişik özellikte proteinöz özellikte maddelerin hücre dışında birikimi ile karşımıza çıkan multisistemik, multifaktöriyel heterojen hastalıklardır. Amiloid birikimlerine neden olan en az 25 farklı prekursor protein bilinmektedir. Bu birikimlerin bir bölümü böbrekte de birikerek KBY'ye neden olur.

Amiloidoz tanısı amiloid protein birikiminin gösterilmesine dayanır. Kesin tanı doku biyopsilerinde histolojik inceleme ile konur. Işık mikroskopik incelemede hematoksilen eozin boyamada homojen eozinofilik boyanan birikimler, Kongo kırmızısı boyamada kırmızı boyanır ve polarize ışık mikroskopunda elma yeşili renk değişimi göstermelidir.

Böbrek yetmezlikli olgularda diyaliz tedavi seçenekleri arasındadır ve hastaların yaşam süresini arttırmıştır. Diyalizin başlamasından 5-7 yıl sonra,  $\beta_2M$  birikimi ile amiloidoz ortaya çıkabilmekte ve sıklığı diyaliz süresi ile artmaktadır (1). İlginç olarak henüz diyaliz başlanmamış ancak son dönem böbrek yetmezliğine doğru giden olgularda da  $A\beta_2M$  amiloidozu tanımlanmıştır (2). Bu durum KBY etiolojisinde de rol oynayan diğer amiloidozların ayırıcı tanısında sorun oluşturabilir. Bizim olgumuzun altta yatan böbrek hastalığı bilinmemektedir, ancak AA ve AL amiloidoz olmadığı söylenebilir.

DİA'da biriken  $\beta_2M$  fibrillerinin kollajene afinitesi yüksektir (13). Bu birikimlerin eklem, sinovya, karpal tünel gibi yerlerde yoğunlaşmasını kısmen açıklamaktadır. Birikimlerin ektopik kalsifikasyon yerlerinde de gelişmesi, kalsiyumun  $\beta_2M$  birikiminde özel bir rolü olduğu düşündürmektedir.

Hemodiyalizde kullanılan düşük akımlı ve kuprofan membranlı makineler ile diyaliz alan hastalarda DİA daha sık görülür (14). Kuprofan interlökin salınımını uyararak  $\beta_2M$  yapımını uyarır ve  $A\beta_2M$  amiloidozu oluşmasına da katkıda bulunur. Bu interlökin hipotezi olarak adlandırılır (14). Diyalizörlerin  $\beta_2M$  kandan uzaklaştırma konusunda yetersizliği de DİA oluşmasında HD'nin bir başka olumsuz yanısıdır. Diyaliz hastalarında ileri yaşta olmak amiloidoz sıklığını arttırıcı bir faktör olarak gösterilmiştir (15).  $A\beta_2M$  amiloidozun patogeneziyle ilişkin veriler, hala eksik kalan noktalar olmasına karşın, bu amiloid türünü tedavi açısından biraz daha şanslı kılmaktadır. Son yıllarda interlökinleri daha az uyaran ve daha iyi  $\beta_2M$  klirensi sağlayan yeni ve pahalı tip diyalizörler kullanılmasının DİA sıklığını azalttığını gösteren yayınlar vardır (10,16,17).



Olgumuzda eski tip düşük akımlı diyaliz tekniği kullanılmıştır.

Farklı prekursor proteinlerin neden olduğu amiloid birikimleri farklı doku afiniteleri, birikim yerine göre farklı klinik özellikler gösterebilir. Günümüzde amiloidozun tedavi özellikleri açısından birikimi saptamak yeterli değildir ve altta bulunan öncü proteinin belirlenmesi önem taşımaktadır.

A $\beta_2$ M amiloidozu diyalize bağlı karşımıza çıkan nadir formdur. Sık görülen amiloidoz formları akut faz reaktanı olan serum amiloid A protein birikimi ile karşımıza çıkan AA amiloidoz, monoklonal, sıklıkla lambda, hafif zincir birikimi ile karşımıza çıkan hafif zincir AL amiloidozudur. Bunlar ve daha az sıklıkta görülen herediter amiloid birikimlerinde böbrekler hedef organdır (18). Depozisyonun sürekliliği ile KBY gelişir. Olgumuzda KBY gelişimine yol açan patoloji amiloidoz dışında bir böbrek patolojisidir. AL amiloidozda prognoz daha kötüdür, plazma hücre hastalıklarına göre kemoterapi ve otoplastik kemik iliği transplantasyonu uygulanır. Olguda eşlik eden gammopati ve multiple myelom gibi bir faktör

saptanmaması, uzun süren diyaliz öyküsü, ve biopsideki immunhistokimyasal bulgular AL amiloidozu düşündürmemektedir. AA Amiloidoz'da Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA, FMF) gibi herediter hastalıklar, kronik enfeksiyonlar ve kronik inflamatuvar etiyojiler rol oynar. Kolşisin, antibiyotikler ve amiloid proteinine yönelik yeni tedaviler uygulanmaktadır. Immunhistokimyasal olarak AA'nın negatif saptanması AA amiloidoz tanısından uzaklaştırmaktadır (19). Immunhistokimyasal incelemede saptanan  $\beta_2$ M pozitifliği DİA tanısını desteklemektedir. A $\beta_2$ M amiloidozunda da diğer KBY olgularında olduğu gibi böbrek nakli bir tedavi seçeneğidir. (20)

A $\beta_2$ M amiloidozunda radyolojik olarak saptanan litik ve osteoporotik lezyonlar hiperparatiroidizmle de karışabilir. Olgumuzda hiperparatiroidizmle ilişkili osteoporotik radyolojik bulgular ve destrüktif artropati saptanmış, ardından operasyon materyali ile A $\beta_2$ M amiloidozu tanısı konmuştur. Amiloidozların ayırıcı tanısında nadir görülen A $\beta_2$ M amiloidozu (DİA) histopatolojik değerlendirmede akıldan tutulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Bardin T, Zingraff J, Kuntz D, Drüeke T. Dialysis-related amyloidosis. N Engl J Med 1993; 329:1389.
2. Zingraff JJ, Noel LH, Bardin T et al. Beta 2-microglobulin amyloidosis in chronic renal failure. N Engl J Med 1990;323:1070-1071.
3. Ogata H, Koiwa F, Takahashi J, et al. Cystic beta2-microglobulin amyloidoma in a patient on long-term hemodialysis. Clin Exp Nephrol. 2006;10:159-61.
4. Drüeke TB. Beta2-microglobulin and amyloidosis. Nephrol Dial Transplant 2000;15 Suppl 1:17-24.
5. Ohashi K. Pathogenesis of Beta 2-microglobulin amyloidosis. Pathol Int 2001;51:1-10.
6. Floege J, Ketteler M. Beta 2-Microglobulin-derived amyloidosis: an update. Kidney Int 2001;59 (Suppl 78):164-171.
7. Kiss E, Keusch G, Zanetti M, et al. Dialysis-related amyloidosis revisited. AJR Am J Roentgenol. 2005;185:1460-1467.
8. Ogawa H, Saito A, Hirabayashi N, Hara K. Amyloid deposition in systemic organs in long-term hemodialysis patients. Clin Nephrol 1987;28:199-204.
9. Lurz AE, Scheider U, Ehlerding G, H et al. Right ventricular cardiac failure and pulmonary hypertension in long-term dialysis patients unusual resentation of visceral beta 2-amyloidosis. Nephrol Dial Transplant 1995;10:555-8.
10. Dember LM, Jaber BL. Dialysis-related amyloidosis: late finding or hidden epidemic. Semin Dial. 2006;19:105-109.
11. Araki H, Muramoto H, Oda K, et al. Severe gastrointestinal complications of dialysisrelated amyloidosis in two patients on long-term hemodialysis. Am J Nephrol 1996;16:149-153.
12. Sidoni A, Alberti PF, Bravi S, Bucciarelli E. Amyloid tumors in the soft tissues of the legs. Case report and review of the literature. Virchows Arch 1998;432:563-566.
13. Robert E Cronin, William L Henrich, Jeffrey S Berns. Dialysis-related amyloidosis. Uptodate version 16.3: Ekim 2008
14. Zaoui PM, Stone WJ, Hakim RM. Effects of dialysis membranes on beta2-microglobulin production. Kidney Int. 1990;38:962-968.

15. Jadoul M, Garbar C, Noel H, Sennesael J. et al. Histological prevalence of beta 2- microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int.* 1997;51:1928-1932
16. Traut M, Haufe CC, Eismann U, et al.. Increased binding of beta-2-microglobulin to blood cells in dialysis patients treated with high-flux dialyzers compared with low-flux membranes contributed to reduced beta-2-microglobulin concentrations. Results of a cross-over study. *Blood Purif.* 2007;25:432-440.
17. Schiff H, Fischer R, Lang SM, Mangel E. Clinical manifestations of AB-amyloidosis: effects of biocompatibility and flux. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:840-845.
18. Şen S, B Sarsık. Renal Amiloidoz; Glomerüler Birikimlerde Ayırıcı Tanı ve Amiloidoz Klasifikasyonu. *İmmunoloji Romatoloji Amiloidozlar özel sayısı. Türkiye klinikleri* 2008; 2: 100-107
19. Doğanavşargil B, Özsan N. Amiloidoz tanısında histopatolojik değerlendirme ve tiplendirme *İmmunoloji Romatoloji Amiloidozlar özel sayısı. Türkiye klinikleri* 2008; 2: 92-99.
20. Özdemir BH, Özdemir FN, Sezer S, Sar A, Haberal M. Among therapy modalities of end-stage renal disease, renal transplantation improves survival in patients with amyloidosis. *Transplant Proc.* 2006;38:432