

JÜVENİL ROMATOİD ARTRİTE GÖRÜLEN
REAKTİF AMİLOİDOZİS

ÇAMSARI, T., EROL, S.K., AKBAYLAR, H., KOVANLIKAYA, İ.,
KAZANCI, L., ULUSAN, Z.

ÖZET: Amiloidoz, amiloid maddesinin ekstrasellüler olarak dokularda depolanması sonucu organ işlevlerinin bozulmasına yol açan bir hastalıktır. Edinsel sistemik amiloidoz, organa sınırlı amiloidoz ve lokalize formlar olmak üzere üç ana tipi vardır. Bu yazıda Jüvenil Romatoid Artrit nedeniyle gelişen bir reaktif amiloidoz olgusu sunulmakta, bu arada amiloidoz ve tipleri literatür ışığında tartışılmaktadır.

ABSTRACT: Taner ÇAMSARI, S.Kemal EROL, Hale AKBAYLAR, İlhami KOVANLIKAYA, Levent KAZANCI, Zafer ULUSAN, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Orthopedics and Radiology. Amyloid is an extracellular material which accumulates in various tissues and organs. Accumulation of amyloid may lead dysfunction of several organs. It has three main types: Acquired systemic amyloidosis, organ limited amyloidosis and localized forms.

In this article we present and discuss a reactive amyloidosis case in the light of the literature which is seen secondarily to Juvenile Rheumatoid Arthritis.

Anahtar Sözcükler: Juvenil Romatoid Artrit, Amiloidoz, Reaktif Amiloidoz.

Key Words: Juvenile Rheumatoid Arthritis, Amyloidosis, Reactive Amyloidosis.

Amiloidoz, amiloid maddesinin ekstrasellüler olarak dokularda depolanması sonucu, organ işlevlerinde bozulmaya yol açan bir hastalıktır. Pras ve ark.nın amiloid proteinini denatüre olarak elde etmelerinden sonra, biriken amiloid maddesi için AL ve AA kavramları ortaya çıkmıştır. Glenner ve ark. AL proteininin immünglobülin hafif zincirinin değişebilir parçasıyla aynı olduğunu göstermişlerdir. Pepsinle Bence-Jones proteinini parçalayarak SAA adı verilen, akut faz reaktanı gibi davranan bir proteinin proteolizi sonucu oluşmaktadır. SAA makrofajlardan salınan interleukin-1 ve endojen bir pirojenin stimülasyonu ile hepatositler tarafından salınmaktadır (1,2). SAA'nın proteolizle yıkımı sonucu AA proteini oluşmaktadır.

Dr.Taner ÇAMSARI, Dr.Hale AKBAYLAR, Dr.Zafer ULUSAN, Dr.Levent KAZANCI,
Dokuz Eylül Üniv.Tıp Fak. İç Hast. ABD. Prof.Dr.S.Kemal EROL, Dokuz
Eylül Üniv.Tıp Fak. Ort. ve Trav. ABD. Dr.İlhami KOVANLIKAYA Dokuz Eylül
Üniv. Tıp Fak. Rad. ABD.

1981 yılında Glenner ve ark. tarafından amiloidozun yeni klinik sınıflandırılması ortaya konmuştur (3). Buna göre amiloidoz üçe ayrılır:

- 1.Edinsel sistemik amiloidoz.
- 2.Organa sınırlı amiloidoz.
- 3.Lokalize formlar.

Edinsel sistemik amiloidoz grubunda yer alan, eski terminoloji ile "Sekonder Amiloidoz" denilen reaktif amiloidozda dokularda AA proteini birikir. Reaktif amiloidozda predispozan bir hastalık vardır. Depolanma özellikle karaciğer, dalak, böbrek ve sünrenallerde izlenir (4). Reaktif amiloidoza yol açan hastalıklar arasında, romatoid artrit (3,4,9, 6,7,8,9,10), Jüvenil Romatoid Artrit (3,8,10,11), ankilozan spondilit (3,8,10, psöriyatik artrit (3,8,10,12), Reiter sendromu (7,10), Behçet sendromu (10), Whipple hastalığı (7,8,10), inflamatuvar barsak hastalıkları (3,5,7,8,9,13), sistemik lupus eritematozus (7,10), polimiyozit (7,8,10), skleroderma (7,10), üçüncü derece yanıklar (3,7,8, 10,14), tüberküloz (3,4,5,6,7,8,9,16), osteomyelit (3,4,5,6,7,8), paraplajiler (4,7,8,10), eroin alışkanlığı (10), bronşektazi (3,4,5, 6,7,8), lepra (3,4,5,7,8,10), sifiliz (3,5,7,8), hipernefroma (3,5, 8,10), Hodgkin hastalığı (3,4,5,7,8) sayılabilir.

Reaktif sistemik amiloidoziste klinikte hepato-splenomegali ve nefrotik sendromla giden böbrek tutulumu vardır.

Jüvenil Romatoid Artrit (JRA) özellikle 16 yaşından önce görülen, eklem tutulumu yanında sistemik bulgulara da yol açan ilerleyici bir hastalıktır (11). Amiloidoz gelişmediği takdirde prognozu erişkin Romatoid Artritten daha iyidir. Üç klinik tipi vardır:

- 1.Sistemik tip (%20)
- 2.Poliartiküler tipi (%40-50)
- 3.Posiartiküler (Pauciarticular) tip (% 30-40).

Sistemik tip, eklem tutulumu ile birlikte yüksek ateş, karakteristik döküntü, hepato-splenomegali, lenfadenopati ve kardit ile kendini gösterir. Poliartiküler tipte ise 4 ya da daha fazla eklem tutulumu ile birlikte, subkutan nodüller, hafif ateş ve kemik gelişim bozuklukları sözkonusudur. posiartiküler (Pauciarticular) tipte tutulan eklem özellikle dizdir. Bu tipte en ciddi sistemik tutulum %20-40 oranında görülen kronik iridcsiklittir (11).

JRA'de günümüzde, salisilat ve diğer steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar ve penisilamine tedavi aracı olarak kullanılmaktadır (11). Prognoz genellikle iyidir. Prognozu olumsuz yönde etki-

leyen en belli başlı etken reaktif sistemik amiloidozun gelişmesidir. Bu durumda tedaviye eklenecek bilinen bir ajan yoktur.

OLGU: 16 yaşında erkek hasta (Prot.N.: 167205). Yüzünde ayaklarında şişlik, sağ diz ve kalçasında ağrı, yürümekte güçlük yakınmaları ile kliniğimize yatırıldı. 6 yaşındayken sol dizinden osteomyelit operasyonu geçiren hastanın, bir yıl sonra aynı dizinde ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı olmuş. Verilen ilaçlardan bir ölçüde yarar görmüş. Hasta ayrıca 1984 yılında appendektomi, 1985 yılında da kist hidatik operasyonla geçirmiş. 1987 yılında önce sağ ardından sol ayak bileğinde ve dizinde şişlik, ağrı, kızarıklık, hareket kısıtlılığı olmuş. Daha sonra aynı yakınmaları sağ diz ve kalçasında da devam etmiş. Son bir-iki aydır oturup yürüyemez duruma gelmiş. 1988 yılı Mayıs ayında kanlı ishal nedeniyle yattığı Uşak Devlet Hastanesinde, ayaklarında ve yüzünde şişme başlamış. Eklem yakınmaları sürdüren, vücudundaki şişlikleri artan hasta hastanemize başvurarak yatırılmıştır. Fizik incelemede, hasta halsiz, ağrılı, soluk ve zayıf görünümdeydi (Resim 1).



Resim 1

Rahat oturamıyor ve desteksiz yürüyemiyordu. Kan basıncı: 130/80 mmHg. Nabız: 100/dk. düzenli bulundu. Kalpte tüm odaklarda 2/VI derece sistolik üfürüm vardı. Solunum sesleri normal olarak değerlendirildi. Karında geçirilmiş operasyon skarları vardı. Medio-Klaviküler çizgiyi 6-7cm geçen karaciğer, palpasyonda yumuşak olarak ele geliyordu. Dalak 4-5cm. kadar ele geliyordu ve Traube aralığı kapalı idi. Sağ kalça ve sağ diz eklemlerinde hareketlerinde ileri derecede kısıtlılık, sağ dizde sinovyal inflamasyona ve hidrartroza bağlı şişlik, sağ kuadriseps ve gluteus kaslarında inaktivasyona bağlı atrofi septen hastanın sol dizinde de geçirilmiş operasyon skarı vardı. Sağ kalça eklemi ağrılı kısıtlılığı nedeniyle alt ekstremitelerde dış rotasyon durumundaydı (Dış rotasyon kontraktürü) (Resim 2) Hiçbir bölgede lenfadenopati saptanmadı.



Resim 2

Laboratuvar incelemeleri: İdrar; Yoğunluk:1025,, protein:(+++), mikroskopi: Her alanda iki-üç beyaz küre, BK: 10.000/ml³, sedimentasyon: 140mm/st, Üre, AKŞ, kreatinin değerleri normal bulundu. Kreatinin klerensi: 35ml/dk, saatlik idrarda protein miktarı: 3.5g(dL, SGOT, SGPT, alkalen fosfataz değerleri normal; Total lipid: 733mg/dL, kolesterol: 372mg/dL, trigliserit: 363mg/dL olarak saptandı. Protein elektroforezinde: Albümin: % 19.78, alfa-1 globülin: % 3.35, alfa-2 globülin:% 41.54, beta-globülin: % 23.65, gama-globülin:% 11.67 olarak, idrar protein elektroforezinde ise albümin:% 61.93, globülin:% 38.07 oranlarında saptandı. VDRL:(-), ASO: 200 U/L, CRP:(+), RF:(-), ANA:(+) bulundu. İmmünglobülin düzeyleri:Ig A:108 mg/dL (N:104-448),Ig G:815 mg/dL (N:800-1400), Ig M:72 mg/dL (N:66-352) düzeylerinde ölçüldü. C₃:485 mg/dL (N:94-214) olarak bulundu.

EKG'si normal olan hastanın radyolojik ve ultrasonografik incelemeleri ise şöyleydi: Üst karın ultrasonografisinde, hepatosplenomegali, sağ ve sol böbreğin sinüs ekolarının parankim ekolarına karıştığı saptandı. IVP, 2 yönlü servikal, dorsal, lomber vertebra grafileri ile temporo-mandibüler eklem grafisi, iki yönlü diz el, ayak grafileri ve akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Pelvis ön-arka grafisinde sakro-ilyak eklemler normal, sağ kokso-femoral eklem aralığında ileri derecede daralma, eklem oluşturan yapılarda osteoporoz ve femur proksimalinde subkondral kemik defekti izlendi.

Böbrek biyopsisinde amiloidoz saptandı. Sağ diz sinovia biyopsisinde, kronik hücre infiltrasyonu ve sinovyal sıvının sitolojik incelenmesinde ise sinovitisle uyumlu bulgular saptandı. Sinovia sıvısında RF:(-) bulundu. Göbük altından alınan deri ve derialtı yağ dokusu normal bulundu ve her iki dokuda da amiloid birikimi gözlenmedi.

Göz muayenesinde biyomikroskopla iridosiklit saptanmadı. Bilateral korneal distrofi dışında patoloji yoktu. Fundus bakışı her iki göz içinde normaldi.

Hastada yatışının 10.günü şiddetli karın ağrısı ile palpasyonla karında ileri derecede duyarlılık gösteren defans gelişti. Bu durum akut karın tablosu olarak değerlendirildi. Ancak yapılan izlemede yskınmslar yanında muayene bulgularının da tümüyle gerilediği görüldü. Bu atak sırasında sedimentasyon ve lokosit değerlerinde bir değişiklik olmadı. Yatışının 19. gününde ise sol kol ve bacakta lam ile basıldığında solan, 1-2mm çaplı, 8-10 adet döküntü ortaya çıktı. Bu eritemli döküntülerde birkaç gün içinde kendiliğinden geriledi. Hastaya klinikte yattığı süre içerisinde uygun diyet yanında, analjezik ve diüretik ilaçlar, kan transfüzyonu, human albümin infüzyonu ile destek tedavisi uygulandı. Daha sonra kendi isteğiyle evine gönderildi.

TARTIŞMA: Nefrotik sendrom bilindiği gibi çok çeşitli nedenlere bağlı olarak klinikte karşımıza çıkan bir tablodur. Nefrotik sendroma yol açabilen amiloidoz da benzer biçimde sekonder olabileceği gibi primer olarak da gelişebilir.

Sunduğumuz bu olgudaki nefrotik sendromun varlığı ile bir amiloidozun eklemdeki destrüktif inflamatuvar görünüşlerle birlikte ortaya çıkması, bu tablonun, ön planda tek nedene bağlı bir bozukluğun sonucu olarak geliştiğini düşündürmektedir. Öncelikle hastadaki amiloidozun, anamnez, fizik inceleme, laboratuvar bulguları ve klinik gidişiyle reaktif sistemik amiloidoz olabileceği ve bu yönde araştırma yapılması gerektiği kararlaştırıldı. Yukarıda açıklanan reaktif amiloidoz nedenlerinden hastaya uygunluk gösterebilecek olanlar şunlardır: 1. JRA, 2. Osteomyelit.

Ayrıca FMF'i düşündürebilecek bir akut karın tablosunun klinik gidişte gözlenmesi, geçmişteki appendektomi ile birlikte ele alındığında, bu amiloidozun FMF'te görülen heredofamiliyal amiloidoz da olabileceğini akla getirmektedir. Ancak hastanın öyküsü, aile içi FMF öyküsünün olmaması ve FMF ile uyumlu olmayan ileri derecedeki artrit olgusu bizi bu tanıdan uzaklaştırdı. Ayrıca hastada gözlediğimiz akut karın tablosunun birincil neden olarak düşündüğümüz JRA' dede görülebilmesi (17) bu düşüncemizi pekiştirmiştir.

Hastanın 6 yaşında geçirdiği, toplam 1.5 ay süren ve daha sonra tümüyle düzeldiği bildirilen osteomyelit in ise reaktif amiloidoza bu kadar kısa bir sürede yol açması beklenmez. Reaktif amiloidoz osteomyelite ikincil olduğu zaman, bu kronik bir osteomyelit olmalıdır. Bizim olgumuzda ise akut ve kısa süren bir osteomyelit öyküsü vardır. Olgumuzda, yukarıda da belirtildiği gibi anamnez, laboratuvar bulguları, klinik gidişi ve özellikle de büyük eklem tutulumu nedeniyle, tüm tablonun değerlendirilmesi, JRA'e ikincil amiloidoz ve buna bağlı nefrotik sendrom gelişimi yönündedir. Bu JRA'in postartiküler tip olduğu düşünüldü. Çünkü, eklem tutulumunun yalnızca kokso-femoral ekleme olmayıp sağ diz ekleminde de ortaya tutuluş formundan ayrılmaktadır.

JRA'in bir reaktif amiloidoz nedeni olarak dağılımı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Genel olarak bildirilen oran İngiltere ve öteki Avrupa ülkeleri için %5 iken (11), ABD'de çok enderdir (%0.15) (11). Ülkemizde buna yönelik kapsamlı bir popülasyon araştırması bildiğimiz kadarı ile yoktur. Kronik inflamatuvar bir süreç olan JRA'in toplum içinde ancak 1500 çocukta bir oranında görüldüğü düşünülürse (**), bunda ancak %5'inde amiloidoz geliştiği gözönünde tutulursa, bizim sunduğumuz olgunun, reaktif, amiloidoz komplikasyonu gösteren ender JRA olgularından biri olduğu ortaya çıkmaktadır. Gerek bu

nedenle gerekse klinik tablosunun oldukça zengin bulgular içermesi nedeniyle sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Glenner GG, Amyloid Deposits and Amyloidosis. N Eng J Med. 1980; 302: 1282-1283.
2. Akoğlu E. Amiloidoz. In: San A. Nefrolojide Yenilikler Sempozyumu Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kronik Böbrek Hastalıkları, Hastalıkları Tedavi Vakfı Yayınları. 1985; N.:7 pp 314-333.
3. Glenner GG, Amyloid Deposits and Amyloidosis. N Eng J Med. 1980; 302: 1333-1343.
4. Müftüoğlu A, Amiloidoz. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi dergisi. 1976; 7:409-416.
5. Battaglia A, Results of a Statistical Investigation on Amyloidosis. Path Microbiol. 1964; 27: 792-808.
6. Kuhlback B, Wegelius O, Secondary Amyloidosis. Acta Med Scand. 1966; 180: 6-737-745.
7. Cohen AS. Amyloidosis. N Engl J Med. 1967; 277: 574-583.
8. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: Review of 236 Cases. Mayo Clin Proc. 1975; 54: 271-299.
9. Rubinow A, Cohen AS. Skin Involvement in Generalized Amyloidosis. Ann Int Med. 1978; 88: 781-785.
10. Glasscock RJ, Cohen AH, Adler SG, Ward HJ. Secondary Glomerular Diseases. In: Brenner BM, Rector FC. The Kidney (Third Edition) 1986; pp 1045-1050. W.B. Saunders Co. Philadelphia.
11. Galabro JJ, Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: McCarty DJ. Arthritis and allied conditions (A Textbook of Rheumatology). 1979; pp 591-606. Ninth Edition. Lea-Febiger. Philadelphia.
12. Scharma SC, Mortimer G, Kennedy S, Thomson J, Secondary Amyloidosis Affecting the Skin in Arthropathic Psoriasis. Br J Derma. 1983; 108: 205-210.
13. Edwards P, Cooper DA, Turner J, O'Conner JJ, Byrnes DJ, Resolution of Amyloidosis (AA Type) Complicating Chronic Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 1988; 95: 810-816.