

Endoskopik Biyopside Transthyretin Amiloid Pozitifliği Olan Hipopotasemik Bir Olgu

TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS AND HYPOPOTASEMIA: A CASE REPORT

Dr. Mustafa BALAL,^a Dr. Saime PAYDAŞ,^a Dr. Şeyda ERDOĞAN,^b
Dr. İbrahim KARAYAYLALI,^a Dr. Neslihan SEYREK^a

^aNefroloji BD, ^bPatoloji AD, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ADANA

Özet

Transthyretin (TTR) amiloidoz sistemik herediter amiloidozun en sık görülen formudur. Klinik bulgular arasında polinöropati, otonom nöropati, kardiyomyopati, böbrek ve göz tutulumu sayılabilir. Bu sunuda aile öyküsü olmayan TTR amiloidozlu bir olgu tartışıldı.

Öyküsünde 5-6 yıldır hipotansiyon, bulantı ve kusma olan 50 yaşında ki kadın hasta, Hipopotasemi, ishal ve yürüyememe nedeni ile kliniğimize kabul edildi. Fizik muayenede, kan basıncı 75/40 mmHg idi ve her iki alt-üst ekstremitede 4/5 kas kuvveti vardı. Diğer sistemlerde özellik saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde, beyaz küre 6300/mm³, hemoglobin 10 g/dL, hematokrit %29.2, trombosit 185.000/mL, glukoz 91 mg/dL, BUN 8 mg/dL, kreatinin 0.4 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 1.8 mEq/L, CL 92 mEq/L, total protein 4.9 g/dL, serum albumin 2.1 g/dL ve günlük proteinüri 3 g idi. Yapılan panendoskopide bulbit, pangastrit ve monilya özofajiti saptandı ve antrumdan biyopsi alındı. Histopatolojik tanı TTR-amiloidoz ile uyumlu idi. Gastrit ve monilya özofajit H₂ reseptör blokeri ve nistatin ile düzeldi. Hipokalemi intravenöz-potasyum verilerek düzeltildi. Tanıdan 2 ay sonra olgunun ishal, halsizlik ve yürüyememe şikayetleri devam ediyordu. Bu sırada yapılan, "Visual Evoked Potential (VEP)"-EMG'de alt ve üst ekstremitede karışık tipte polinöropati saptandı. Bu dönemde, kan basıncı 90/60 mmHg, BUN 24 mg/dL, kreatinin 0.5 mg/dL, total protein 4.4 g/dL, serum albumin 1.8 g/dL idi.

Sonuç olarak, açıklanamayan hipotansiyon ve/veya polinöropatili olgularda sistemik değerlendirme yapılmalı, eldeki veriler iyi değerlendirilmelidir. Amiloid birikimi farklı klinik tablolarla, hastamızda olduğu gibi şiddetli hipokalemi ile karşımıza çıkabilir. İdrar tetkikindeki proteinüri önemli bir ipucu olabilir. Burada, aile öyküsü olmayan TTR mutasyon analizi ve karaciğer transplantasyonu yapılmamış, kolşisin ve konservatif tedbirlerle klinik düzelmeye sağlanamayan, nadir görülen ve böbrek biyopsisinde negatif olduğu halde mide biyopsisinde TTR amiloidoz saptanan bir olgu tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Transthyretin amiloidoz, hipotansiyon

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:90-92

Abstract

Transthyretin (TTR) amyloidosis is a common form of systemic hereditary amyloidosis. Neuropathy, cardiomyopathy, renal and ocular involvement are the most common symptoms of TTR amyloidosis.

A 50 year-old female patient was admitted to our clinic due to hypotension, nausea, vomiting, diarrhea, hypokalemia and walking disability. Physical examination revealed hypotension (75/40 mmHg) and weakness of lower and upper extremities (4/5). Laboratory investigations were as follows; white blood cell 6300/mm³, hemoglobin 10 mg/dL, hematocrit 29.2%, platelet 185.000/mL, glucose 91 mg/dL, BUN 8 mg/dL, creatinine 0.4 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 1.8 mEq/L, CL 92 mEq/L, total protein 4.9 g/dL, serum albumin 2.1 g/dL and daily proteinuria 3 g. Panendoscopy revealed bulbitis, pangastritis, monilial esophagitis and biopsy specimen from the antrum revealed TTR amyloidosis. Gastritis and monilial esophagitis improved with the administration of an H₂ receptor blocker and nystatin. Hypokalemia improved with potassium infusion. After two months, her complaints of diarrhea and walking disability persisted. Visual Evoked Potential (VEP) EMG revealed mixed type polyneuropathy of upper and lower extremities. At that time, blood pressure was 90/60 mmHg, and laboratory examinations were as follows: BUN 24 mg/dL, Cr 0.5 mg/dL, total protein 4.4 g/dL and serum albumin 1.8 g/dL.

In conclusion, careful systemic evaluation is necessary in unknown etiology of hypotension and/or neuropathy, and signs and symptoms should be well evaluated. Familial amyloidosis may present with different clinical findings such as hypokalemia, as in our patient without a familial history. Proteinuria may be an important clue. Here we discussed a patient with TTR amyloidosis diagnosed by antral biopsy and negative family history. Analysis for TTR mutation and liver transplantation were not done. Conservative measures and cholicine therapy did not cause improvement.

Key Words: Transthyretin amyloidosis, hypokalemia

Önceleri prealbumin olarak da bilinen "transthyretin (TTR)" büyük oranda (%90) karaciğerde sentezlenir. Daha az oranda retina ve choroid plexusda da sentezlenir. Yaklaşık 80

farklı TTR gen mutasyonu tanımlamıştır. TTR amiloidoz, sistemik herediter amiloidozun en sık görülen formudur. Sık görülen semptomlar arasında polinöropati, otonom nöropatiye bağlı olarak konstipasyon-diyare, bulantı-kusma, mesane sfinkterinde disfonksiyon, ortostatik hipotansiyon, kardiyomyopati, iletim defektleri, renal tutulum, vitreus opasitesi ve pupil deformiteleri sayılabilir.¹ Burada, aile öyküsü olmayan TTR amiloidoza bağlı nefrotik sendromu ve polinöropatisi olan bir olgu tartışıldı.

Geliş Tarihi/Received: 23.11.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 29.06.2005

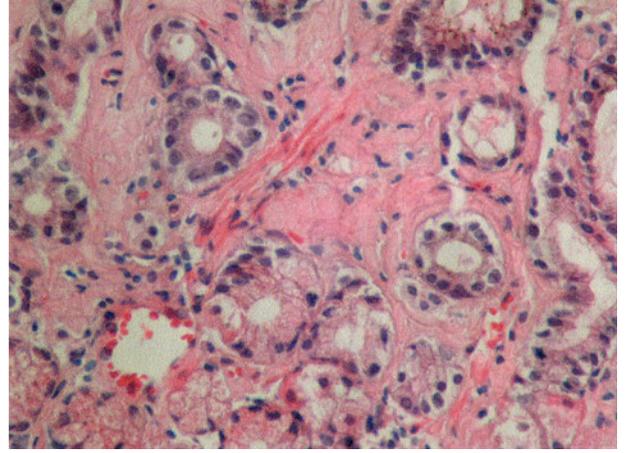
Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Saime PAYDAŞ
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji BD, 01330, ADANA
spaydasu.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

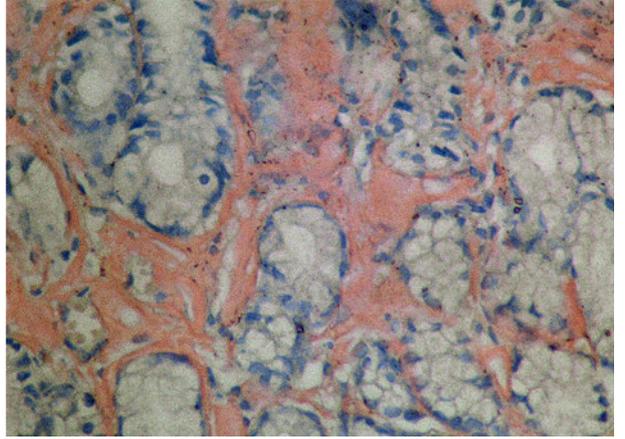
Olgu Sunumu

Elli yaşındaki kadın hasta, rekto-vezikal fistül ve safra kesesi taşı ön tanısı ile cerrahi servisinde takip edilirken, hipokalemi nedeni ile servisimize kabul edildi. Öyküsünde 5-6 yıldır kan basıncının düşük olduğu, bu nedenle sık sık hastaneye götürüldüğü ve intravenöz sıvı verilerek evine gönderildiği, bulantı-kusma, ishal ve göz kararması olduğu öğrenildi. Fizik muayenede; ateş 36.5°C, nabız 80 vuru/dk., kan basıncı 75/40 mmHg ve her iki alt-üst ekstremitede 4/5 kas kuvveti vardı. Göz dibi normaldi ve diğer sistemlerde özellik saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde; beyaz küre 6300/mm³, hemoglobin 10 g/dL, hematokrit %29.2, trombosit 185.000/mL, glukoz 91 mg/dL, BUN 8 mg/dL, kreatinin 0.4 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 1.8 mEq/L, CL 92 mEq/L, Ca 8.6 mg/dL, P 2.9 mg/dL, AST 33 U/L, ALT 24 U/L, total protein 4.9 g/dL, serum albumin 2.1 g/dL ve günlük proteinüri 3 g olarak saptandı. Batın ultrasonografisinde safra kesesinde multipl taş ekojenitesi ve böbrek parankim ekojenitesinde artma dışında özellik yoktu. Batın tomografisi ve kolon grafilerinde rekto-vajinal fistül saptanmadı. Transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu saptandı. Bilateral renkli renal Doppler ultrasonografide venöz ve arteriyel sistem normaldi. Böbrek biyopsisi yapıldı. Histopatolojik incelemede, sadece medüller doku olduğu ve bu örnekte amiloid reaksiyonunun negatif saptandığı rapor edildi. Yapılan panendoskopide bulbit, pangastrit ve monilyal özofajit saptandı ve antrumdan biyopsi alındı. Histopatolojik tanı TTR-amiloidoz ile uyumlu idi (Resim 1-3). Kemik iliği aspirasyonunda patoloji yoktu ve plazma kortizol düzeyi normaldi. Olguya, gastrit ve monilyal özofajit için H₂ reseptör blokleri, nistatin verildi ve bulantı kusmaları düzeldi. Potasyum infüzyonu ile hipokalemi düzeldi.

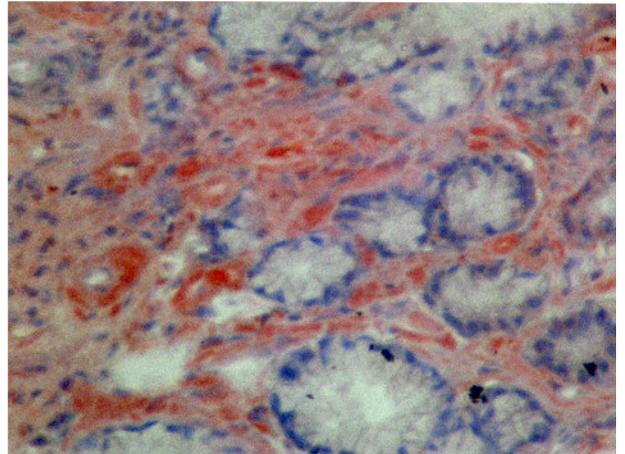
Tanıdan 2 ay sonra, olgunun diyare, halsizlik ve yürüyememe şikayeti devam ediyordu. Bu dönemde, kan basıncı 90/60 mmHg, BUN 24 mg/dL, kreatinin 0.5 mg/dL, total protein 4.4 g/dL, serum albumin 1.8 g/dL idi. "Visual Evoked Potential (VEP)"-EMG'de alt ve üst ekstremitede karışık tipte polinöropati saptandı.



Resim 1. Gastrik glandlar arasında homojen eozinofilik maddede birikimi (H&E X 400).



Resim 2. Kongo red ile pozitif boyanma gösteren amiloid depozitleri (Histokimya X 400).



Resim 3. TTR pozitif depozitler (İmmünohistokimya X 400).

Tartışma

TTR gen mutasyonunun en sık görülen formu V30M mutasyonudur.² Farklı mutasyonlarda belli organ tutulumuna eğilim artmıştır. Renal tutulum, S52P ve S77Y TTR mutasyonlarında tanımlanmıştır.¹ V30M mutasyonu Türkiye, İtalya, Kıbrıs ve Yunanistan'dan bildirilmiştir.¹ Ancak olgumuzda TTR gen mutasyonu hastanemizde yapılmadığından belirleyemedik. TTR amiloidozda, değişik oranlarda proteinüri, renal yetersizlik ve son dönem böbrek yetersizliği görülebilir. Mikroalbuminüri; renal tutulumun ve nöropatinin öncül bulgusu olarak kabul edilmektedir.³ Yapılan bir çalışmada, asemptomatik familial amiloid polinöropatisi (FAP) olan olguların %36'sında mikroalbuminüri saptanmış ve asemptomatik olguların düzenli olarak değerlendirilmesi gerektiği yorumu yapılmıştır.³ TTR V30M gen mutasyonunda, medullada ve henle kıvrımında amiloid birikimi karakteristiktir. Ancak mikroalbuminüri ve aşikar proteinüri durumunda glomerüllerde ve damarlarda amiloid birikimi görülür.¹ Hastamızda böbrek biyopsisinde medulladan örnek alınabilmiş ve ilginç olarak literatürdeki aksine, bu örnekte amiloid reaksiyonu negatif bulunmuştur. Tanı, mide endoskopik biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi ile konulmuştur.

TTR-amiloidozlu olgularda mortalitenin en önemli nedenleri arasında kardiyak tutulum ve sepsis sayılmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonları, dekübitis ülseri ve aspirasyon pnömonisi sepsisin önemli nedenleridir.¹ Hastamızdaki sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon amiloid birikimine, üriner sistem enfeksiyonu nörojenik mesaneye bağlı olabilir. Radyolojik tetkiklerin negatif olması nedeni ile gastrointestinal yakınmaların da amiloid birikimi veya otonom sinir sistemi tutulumuna bağlı olabileceği kabul edildi. Monilyal özofajit tedavisinden sonra hastanın kusmaları ve hipopotasemisi tamamen düzeldi. Herhangi bir cerrahi girişim planlanmadı. Hastadaki aneminin gastrointestinal yakınmalara ve kronik inflamasyona bağlı olabileceği düşünüldü. Kemik iliğinde herhangi bir bulguya rastlanmadı.

TTR amiloidozu otozomal dominant geçiş gösterir. Ancak literatürde az sayıda sporadik olgu sunumları vardır.⁴⁻⁵⁻⁶ Bu olguların aile üyelerinde DNA analizleri (PCR) yapıldığında TTR gen mutasyonları saptanmıştır. Olgumuzda aile öyküsü saptayamadık ve aile üyelerine DNA analizi yapma imkanımız olmadı.

Bu hastalarda etkin bir tedavi yöntemi yoktur. En önemli tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur. Bazı yayınlarda, karaciğer transplantasyonunun hastalığın erken dönemlerinde yapılması gerektiği ve mikroalbuminüri döneminde bekleme listesine alınması önerilmektedir.³

Sonuç olarak; nedeni açıklanamayan hipotansiyon ve/veya polinöropatili olgular sistematik olarak değerlendirilmelidir. Örneğin idrar tetkikindeki proteinüri, daha ayrıntılı araştırma için bir ipucu olabilir. Amiloid tip tayini önemli olup, aile öyküsü olmamasına rağmen böyle hastalarda FAP düşünülebilir. Bu durumda mümkünse aile üyelerine genetik danışmanlık yapılmalıdır. Yine bu olgular mikroalbuminüri yönü ile yakından takip edilmeli ve karaciğer transplantasyonu erken dönemde planlanarak hastalığın geri dönüşümsüz olması engellenebilir. Ancak hastamızda transplantasyon yapılmadı ve tanının 2. ayından sonra hasta takip-lere gelmedi.

KAYNAKLAR

1. Lobato L. Portuguese-type amyloidosis (transthyretin amyloidosis, ATTR V30M). *J Nephrol* 2003;16:438-42.
2. Adams D. Hereditary and acquired amyloid neuropathies. *J Neurol* 2001;248:647-57.
3. Lobato L, Beirão I, Silva M, et al. Familial ATTR amyloidosis: Microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:532-8.
4. Adams D, Reilly M, Harding AE, Said G. Demonstration of genetic mutation in most of the amyloid neuropathies with sporadic occurrence. *Rev Neurol* 1992;148:736-41.
5. Aoki K, Koike R, Yuasa T, Ikeda S, Tsuji S. A sporadic case of late onset familial amyloidotic polyneuropathy preceded by cardiac involment. *Rinsho Shinkeigaku* 1993;33:905-8.
6. Misu K, Hattori N, Nagamatsu M, et al. Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan. *Clinicopathological and genetic features. Brain* 1999;122:1951-62.