

KEMİK AMİLOİDOZU

AMILOIDOSIS OF BONE

Dr.Ömer ULUOĞLU, Dr.Nur KAYATÜRK*, Dr.Tülay TECİMER,
Dr.Sevinç YILMAZ*, Dr.Uğur YILMAZ*

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı,
Ankara Numune Hastanesi Metabolizma Hastalıkları Kliniği*, Ankara, Türkiye
Gazi Tıp Dergisi 3 : 229-233, 1992

ÖZET : Burada patolojik femur kırığı ile hastaneye başvuran kemik ve periartiküler dokuda yaygın ve yoğun amiloid birikimi saptanan nadir bir olgu sunulmaktadır. Amiloidozisin farklı tiplerinde kemik tutulumu tartışılarak literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Amiloidozis, Kemik.

SUMMARY : Here, a case attending to the hospital because of pathological femoral fracture and was found to have extensive, dense amyloid deposits in bone and periarticular tissues is presented. The literature is reviewed by discussing the bone involvement in different types of amyloidosis.

Key Words : Amyloidosis, Bone.

Amiloidozis, fibriler yapıda proteinöz bir madde olan amiloidin organizmada ekstrasellüler alanda fokal ya da yaygın birikimi ile ortaya çıkan bir hastalıktır (Robbins ve ark. 1989). Amiloid birikimi her organda görülebilir, ancak kemik tutulumu nadirdir (Axelsson ve ark. 1970; DiRaimondo ve ark. 1986; Khojasteh ve ark. 1979). İmmünohistokimyasal yöntemlerle birlikte olan amiloidoziste kemik tutulumu diğer formlara göre daha sıktır (Khojasteh ve ark. 1979; Kramer ve ark. 1986; Wolf ve ark. 1986). Amiloidozis, sistemik hastalığı olan olgularda iskelet lezyonlarının ayırıcı tanısında düşünülmelidir (Weinfield ve ark. 1970).

Amiloidozun histopatolojik tanısı hemen tümüyle amiloidin boyanma özelliklerine dayanır. Kongo-red ile boyanan kesitler polarize ışıkta incelendiğinde elma yeşili çift kırınım verir. Bu görünüm spesifiktir (Robbins ve ark. 1989).

OLGU SUNUMU

M.K. 64 yaşında, kadın, dul, Yozgat doğumlu.

Hasta 9-10 aydır devam eden halsizlik, iştahsızlık, eklem ağrısı, hareket zorluğu ve zayıflama yakınmaları ile Numune Hastanesi metabolizma kliniğine yatırıldı. Öyküden 5 yıldır insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) hastalığının, 2 yıldır kalp ve böbrek yetmezliğinin olduğu, 20 yıl önce myoma uteri nedeniyle histerektomi geçirdiği öğrenildi.

Fizik Muayene : Ateş 36.8°C, nabız 98/dak. ve düzenli, ağırlığı 61 kg idi. Arteriyel kan basıncı her iki kolda 120/80 mmHg. olup postural değişiklik göstermiyordu. Cilt ve konjunktivalar soluk idi. Kalbde tüm odaklarda II/VI dereceden üfürüm duyuluyordu. Bir pozitif pretibial ödemi vardı. dirsek ve diz eklemlerinde şişlik ile birlikte hareket zorluğu saptandı. Derin tendon refleksleri bilateral hipoeaktif olup hipostezi vardı.

Laboratuvar Tetkikleri : Sedimantasyon hızı : 57 mm/1/2h 88mm/h.

Hemogram : Hemoglobin : 11 gr %, Hematokrit : % 32 Eritrosit : 3.5 milyon /mm³, Lokosit : 17600 mm³, Periferik formül : Stab % 6, segment % 62, lenfosit % 31, Monosit % 1.

Myelogram : Myeloid / Eritroid : 3/2, plazma hücresi % 2. İdrar incelemesi : Dansite 1005, Protid 1gr/lt, Kalsiyum 119 mgr/24h, İnorganik fosfor : 0.4 mgr/24h, Bence-Jones proteini (-), idrar miktarı : 1200 cc/24h, idrar sedimenti : 15-20 lökosit, 3-4 hiyalen silendir.

Biyokimyasal tetkikler : Açlık kan şekeri 91 mgr %, üre 116 mgr %, ürik asit 0.38 mgr /100 mlt, kreatinin 321 mmol/lt, kreatinin klerensi 12 mlt / dak, total kalsiyum 3.12 mmol/lt, iyonize kalsiyum 1.54 mmol/lt, inorganik fosfor 0.98 mmol/lt, total protein 59.4 gr/lt, albumin 27.2 gr/lt, globulin 32.2 gr/lt. sodyum 139. mmol/lt, potasyum 4.1 mmol/lt, klorür 101 mmol/lt, SGOT 25 ü/lt, SGPT 20 ü/lt, al-kalen fosfataz 62 ü/lt, total bilirubin 3.45 mmol/lt, parathormon 80 pgr/mlt.

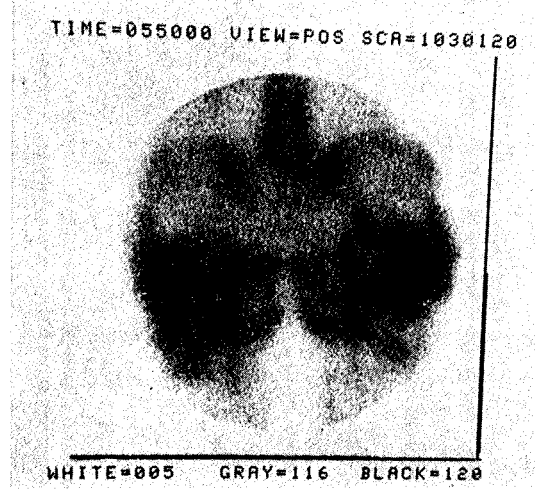
Protein elektroforezi : Total protein : 59.4 gr/lt. Albumin 27.2 gr/lt, Alfa₁ Globulin 3.3 gr/lt, Alfa₂ Globulin 9.2 gr/lt, Beta Globulin 15.8 gr/lt, Gama globulin 3.9 gr/lt.

Radyolojik tetkikler : Ön-arka akciğer grafisinde kronik fibrotik değişiklikler saptandı. Mide-duodenum, lavmanlı kolon grafileri normaldi. Lumbosakral-femur grafisinde yaygın osteoporoz ve dejeneratif değişiklikler saptandı (Resim 1).



Resim - 1 : Lumbosakral-femur grafisinde yaygın osteoporoz ve dejeneratif değişiklikler.

Kemik sintigrafisinde, sağ omuzda, sol sternoklaviküler kesimde, her iki kalça (Resim 2) ve her iki dizde irregüler osteoblastik akümülyasyon görüldü.



Resim - 2 : Kemik sintigrafisinde her iki kalçada irregüler osteoblastik akümülyasyon.

Batın Ultrasonografisinde, orta derecede hepatomegali, sol böbrekte minimal diffüz parankimal patoloji ile uyumlu hafif korteks düzensizliği ve alt kaliks duvarlarında yer yer kalınlaşma ve düzensizlikler, abdominal aortada aterosklerotik, değişiklikler saptandı.

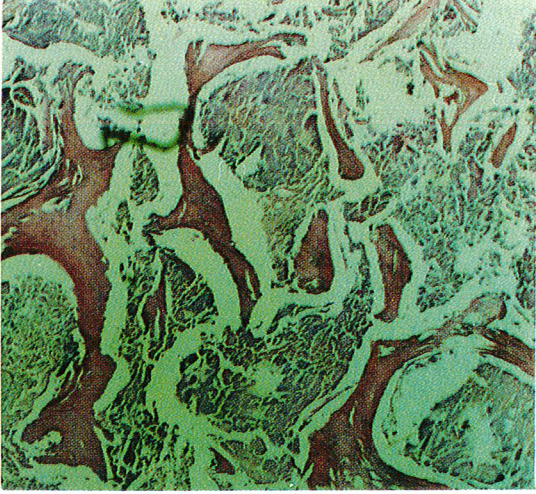
Hasta 1400 kalorilik, 40 gr. protein içeren diabetik diyete alındı. Kalp ve böbrek yetmezliği yönünden destekleyici tıbbi tedavi uygulandı. Yapılan incelemede hiperkalsemisi ve osteoporoz etyopatogenezi kesin olarak aydınlatılamayan hasta kalsitonin ile hiperkalsemisi kısmen düzeltilerek kontrole gelmek üzere çıkartıldı. Hasta 15 gün sonra patolojik femur boyun kırığı ile yeniden hastaneye yatırıldı ve endoprotez uygulandı.

Patolojik inceleme : Materyal femur başı ve yumuşak dokuya ait örnekleri içeriyordu.

Femur başı : 5x4.5x4.5 cm boyutlarında bir yüzü düzgün, bu yüzde 1.3 cm. lik alanda düzensizlik içeren sert doku parçasıydı.

Yumuşak doku : Topluca 4.5x3.5x3 cm boyutlarında bir kısmı sarı bir kısmı gri renkte düzensiz doku parçalarıydı.

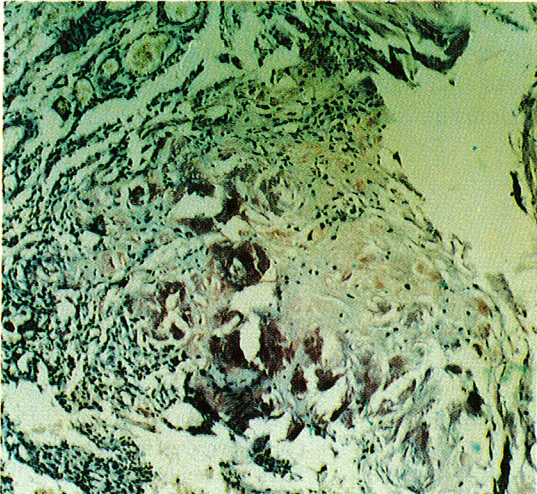
Materyalin histopatolojik incelemesinde femur başından hazırlanan kesitlerde yaygın ve yer yer konglomeratlar oluşturan eozinofilik, amorf, homojen madde birikimi izlendi (Resim 3). Bu alanda bazı kemik trabekülleri atrofik, nekrotik kemik iliği



Resim - 3 : Kemik trabekülleri arasında eozinofilik, homojen, amorf madde depolanması. Kong-Red x40.

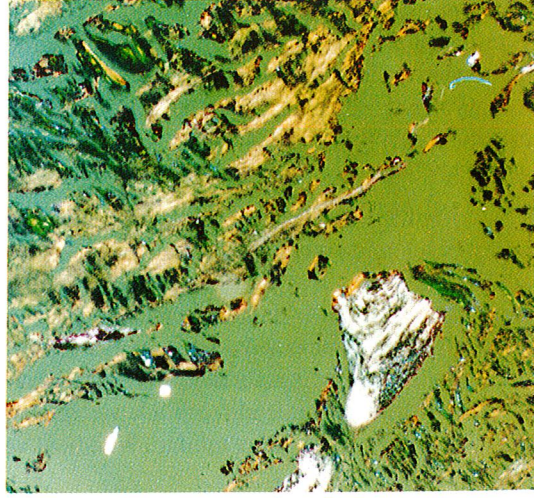
alanlarında plazma hücrelerinde artış saptanmadı.

Yumuşak dokuya ait kesitlerde kemik dokudakine benzer yaygın madde depolanması, parçalanmış kas lifleri biriken madde ve kırığa sekonder yabancı cisim dev hücreleri mononükleer iltahabi hücrelerden oluşan iltihabi granülasyon dokusu izlendi (Resim 4).



Resim - 4 : Yumuşak dokuda amiloid depolanması. H-Ex80.

Materyalden hazırlanan kesitlere uygulanan kongo-red boyası ile biriken materyal turuncu-kırmızı boyandı, polarize ışık mikroskobu ile incelendiğinde elma yeşili çift kırınım verdi (Resim 5). Bu özellikler ile biriken maddenin amiloid olduğu saptandı. 1977 yılında yayınlanan bir çalışmada (Wright ve ark. 1977) belirtilen ve AA tipi amiloid



Resim - 5 : Kemikte amiloid depolanması. Polarize ışıktaki yeşil çift kırınım vermektir. Kongo+Redx80.

proteinini diğer tip amiloid fibril proteinlerinden ayıran potasyum permanganat reaksiyonu bu olguda uygulandı ve potasyum permanganatla muameleden sonra kongo-red ile boyamada değişiklik olmadı. Bu sonuç biriken amiloid fibril proteininin AA tipi olmadığını gösterdi.

TARTIŞMA

Amiloidozis; biriken fibril proteinin tipi, amiloid birikimlerinin yaygınlığı, alta predispozan neden bulunup bulunmamasına göre yapılan sınıflandırmada 7 başlık altında toplanmıştır (Robbins ve ark. 1989).

1- İmmünoisit diskrazileri ile birlikte olan amiloidozis

2- Reaktif sistemik amiloidozis

3- Heredofamilyal amiloidozis

4- Hemodiyaliz ile birlikte olan amiloidozis

5- Lokalize amiloidozis

6- Endokrin amiloidozis

7- Senil sistemik amiloidozis

Amiloidoziste kemik lezyonları nadirdir. Lezyonlar iki değişik formda görülür (Weinfeld ve ark. 1970).

1- Eklem içi ve çevresinde amiloid birikimi, 2- Kemik iliği alanında amiloid birikimi.

1- Eklem içi ve çevresinde birikim gösteren form daha sıktır. Eklem sinovyası, kapsülü, tendon ve ligamentleri tutulur. Zamanla eklem aralığı dolar ve eklemi oluşturan kemiklerde erozyon mey-

dana gelir. Böylece radyolüsent, multipl alanlar, yumuşak dokuda genişleme görülür. Kemiklerde harabiyet patolojik kırıklara neden olabilir. Subluksasyonlar görülebilir. Ençok etkilenen eklemler ise omuz, dirsek, el bileği, kalça, dizdir (Weinfield ve ark. 1970).

2- Kemik iliğinde amiloid birikimi sıklıkla otopsi olgularında saptanır, klinikte azdır. Birikim sıklıkla damarlar çevresindedir, bazen kemik iliği alanında da birikim izlenir. Damarların tutulumu ile kemikte beslenme bozulur ve avasküler nekroz, demineralizasyon gelişir. Bu olgularda vertebralarda çökme kırıkları görülebilir. Sıklıkla vertebralara, kostalar, pelvis ve humerus tutulur (Weinfield ve ark. 1970).

Nadiren, amiloid, sadece kemikte ve tümöral yapı oluşturacak şekilde birikir (Lai ve ark. 1984; Weinfield ve ark. 1970).

Burada sunulan olguda kemik ve periartiküler dokuda yoğun ve yaygın amiloid birikiminin görülmesi nedeniyle kemik amiloidozisinin birinci formunda bir tutulum olduğu düşünülmüştür. Kemik trabeküllerinde atrofi ve nekrozun varlığı besleyici damarında tutulduğunu göstermektedir.

Olguda immünoisit diskrazilerinde saptanan monoklonal gamopatinin, Bence-Jones proteininin olmaması izlenen kemik iliği alanlarında plazma hücrelerinde artış olmaması nedeniyle immünoisit diskrezileri ile birlikte olan amiloidozis tanısından uzaklaşmıştır. Ayrıca immünoisit diskrazileri içinde yer alan myelomlu olgularda amiloid birikiminin daha çok vertebralarda ve kafa kemiklerinde olduğu eklemlerin nadiren olaya katıldığı, radyonüklid kemik sintigrafisinde tutulumun olmadığı yada hafif olduğu bildirilmektedir (Kramer ve ark. 1986). Myelomun olmadığı olgularda ise amiloid birikiminin uzun kemiklerde olduğu, eklemlerin olaya sıklıkla katıldığı ve kemik sintigrafisinde tutulumun şiddetli olduğu belirtilmektedir (Kramer ve ark. 1986). Bu verilerle değerlendirildiğinde olgumuz immünoisit diskrazileri ile birlikte görülen amiloidozisle uyumlu değildir.

Reaktif sistemik amiloidozda kemik tutulumu immünoisit diskrezileri ile birlikte görülen forma göre daha nadirdir. Birikim amiloidoziste kemik tutulum formlarından birincisine benzemektedir (Kramer ve ark. 1986). Bu nedenle olgumuzla uyum göstermektedir. Biriken amiloid fibril proteini AA tipindedir (Robbins ve ark. 1989). Olgu da uygulanan potasyum permanganat reaksiyonu ile

biriken amiloid fibril proteininin AA olmadığı gösterilmiş ve reaktif sistemik amiloidozis tanısından uzaklaşmıştır.

Hastanın öyküsünden kalıtsal ve alevi bir hastalığı bulunmadığı saptanmış ve bu tip amiloidozis düşünülmemiştir.

Son yıllarda artan sayıda uzun süreli hemodiyalize bağlı osteoartiküler amiloidozis olguları yayınlanmaktadır (DiRaimondo ve ark. 1986; Grateau ve ark. 1988; Hurst ve ark. 1989). Ancak öyküden 2 yıldır böbrek yetmezliği olmasına rağmen hemodiyalize girmediği öğrenilmiştir.

Lokalize amiloid birikimi ile karakterli amiloidozislerde patolojinin plazma hücrelerinin lokal birikimine bağlı olduğu ileri sürülmektedir (Robbins ve ark. 1989). Kemikte lokalize amiloid birikimi gösteren ve immünoisit diskrezileri ile birlikte olmayan az sayıda olgu bildirilmektedir (Kramer ve ark. 1986; Lai ve ark. 1984). Ancak bu olgularda da Bence-Jones proteini, protein elektroforezinde paraproteinemi saptanmıştır. Bu nedenle olgumuz bu formda da uyumlu değildir.

Olguda insüline bağımlı olmayan diabetes, böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliğinin varlığı sistemik bir amiloidozu düşündürmektedir. Yukarıda belirtilen nedenlerle diğer amiloidozis formları dışlandığından olgunun, sistemik tutulumun görüldüğü ve yaşlılarda ortaya çıkan senil sistemik amiloidozla (Pitkönen ve ark. 1984) uyumlu olduğu düşünülmüştür.

Yazışma Adresi :

Dr.Ömer ULUOĞLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
Beşevler
06510 ANKARA - TÜRKİYE
Tel : 4 - 212 65 65 / 484

KAYNAKLAR

1. Axelsson U, Hallen A, Rausing A : Amyloidosis of bone. *Am J Bone and Joint* 52 : 717-723, 1970
2. DiRaimondo CR, Casey TT, DiRaimondo CV, Stone WJ : Pathologic fractures associated with idiopathic amyloidosis of bone in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 43 : 22-27, 1986
3. Grateau G, Zingraff J, Fauchet M, Mundler O, Raymond P, Berthelot JM, Bardin T, Kuntz D, Druke T : Radioisotope exploration of dialysis amyloidosis : preliminary experience *11* (3) : 231-237, 1988
4. Hurst NF, Vand den Berg D, Disney A, Alcock M, Albertyn L, Green M, Pascoe V. Dialysis related arthropathy : a survey of 95 patients receiving chronic hemodialysis with special reference to beta 2 microglobulin related amyloidosis *48* (5) : 409-420, 1989
5. Khojasteh A, Arnold LK, Farhangi M : Bone lesions in primary amyloidosis. *Am J Hematol* 7 : 77-86, 1979
6. Kramer MR, Van Dijk JM, Hershko C : Destructive bone lesions in primary amyloidosis. *Postgrad Med J* 62 : 1037-1041, 1986
7. Lai KN, Chan KW, Siu DLS, Wong CC, Yeung D : Pathologic hip fractures secondary to amyloidoma. *Am J Med* 77 : 937-943, 1984
8. Lindsay S, Knorp WF : Primary systemic amyloidosis. *Arch Path* 39 : 315-322, 1945
9. Pitkönen P, Westermark P, Cornwell III GG : Senile systemic amyloidosis. *Am J Pathol* 117 : 391-399, 1984
10. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V : Amyloidosis in pathologic basis of disease, 4th ed, WB Saunders Co, Philadelphia . 1989, pp. 210-220
11. Weinfield A, Stern MH, Marx LH : Amyloid Lesions of bone *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 108 : 799-805, 1970
12. Wright JR, Calkins E, Humphrey RL : Potassium permanganate reaction in amyloidosis a histologic method to assist in differentiating forms of this disease. *Lab Invest* 36 : 274-281, 1977
13. Wolf BC, Kumar A, Vera JC, Neiman RS : Bone marrow morphology and immunology in systemic amyloidosis. *Am J Clin Pathol* 86 : 84-88, 1986