

Primer Lenfödeme Eşlik Eden Sekonder Amiloidozise Bağlı Kronik Böbrek Hastalığı

Chronic Kidney Disease Based on Secondary Amyloidosis Caused by Primary Lymphedema

ÖZ

Primer lenfödem, lenfatik sistemin bozukluğu sonucu oluşan nadir görülen bir hastalıktır. Klinik prezentasyonu ve başlangıç yaşı değişkendir. AA amiloidoz ise genellikle kronik inflamatuvar hastalıklara, malign tümörlere ya da daha az sıklıkla kronik infeksiyöz hastalıklara bağlı gelişir. İnflamatuvar cilt hastalıkları seyrinde AA amiloidoz gelişimi nadir olup, kronik bacak ülserlerinin de nadiren AA tipi amiloidozu neden olduğu bildirilmiştir. Biz burada primer lenfödemindüklediği kronik bacak ülserleri olan, renal yetmezlik ve nefrotik sendrom kliniğine sahip iki AA amiloidoz olgusunu sunarak lenfödem, kronik bacak ülseri, AA tipi amiloidoz ve kronik böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Sekonder renal amiloidoz, Primer lenfödem, Kronik bacak ülseri, Kronik böbrek hastalığı

ABSTRACT

Primary lymphedema is a rare disease caused by a disorder of lymphatic system. Clinical presentation and age at onset are variable. AA amyloidosis is usually due to chronic inflammatory diseases, malignant tumors or less frequently chronic infectious diseases. The appearance of AA amyloidosis is rare in the course of inflammatory skin diseases, and chronic leg ulcers have been rarely reported to cause AA type amyloidosis. We report here two cases of AA amyloidosis that presented with renal failure and nephrotic syndrome in patients with primary lymphedema-induced chronic leg ulcers. We aimed to reveal that there is a relation between lymphedema, chronic leg ulcers, AA amyloidosis and chronic kidney disease.

KEY WORDS: Secondary renal amyloidosis, Primary lymphedema, Chronic leg ulcers, Chronic kidney disease

GİRİŞ

Lenfödem, primer veya kazanılmış nedenlere bağlı olarak, lenfatik sistemin vücudun özellikle kol ve bacak bölgesinde, yumuşak dokuda birikmesine bağlı karşımıza çıkan tablodur. Primer lenfödem; sıklıkla adolesan dönemde yumuşak doku şişlikleri şeklinde ortaya çıkan, lenf damarları veya lenf nodlarının doğumsal malformasyonları sonrasında gelişen formdur. Sekonder amiloidozis; başta kronik inflamatuvar hastalıklar ve maligniteler olmak üzere bir çok nedene bağlı olarak gelişebilir. Biz, başta kronik enfeksiyon, inflamatuvar hastalık ve malignite

gibi nedenlerin dışlandığı, lenfödeme bağlı kronik bacak ülserlerine sekonder amiloidozis geliştiğini düşündüğümüz iki olguyu sunduk.

OLGU SUNUMU

Olgu 1: 64 yaşında erkek hasta, lenfödem nedeniyle yapılan ileri tetkikler esnasında saptanan serum kreatinin değerlerinde yükselme nedeniyle kliniğimize başvurdu. Beş aydır serum kreatinin yüksekliği olan hastaya, kronik böbrek hastalığı (KBH) tanısı konuldu ve etiyojisisi araştırılmak üzere yatırıldı. Lenfödem tanısı 3. dekattan itibaren mevcut olan hastanın 57 yaşında

Şimal KÖKSAL CEVHER¹
Fatih DEDE¹
Ezgi ÇOŞKUN YENİGÜN¹
Mehmet KÖŞ²

- 1 Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
- 2 Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi , İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye



Geliş Tarihi : 23.09.2015

Kabul Tarihi : 13.01.2016

Yazışma Adresi:
Şimal KÖKSAL CEVHER
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel : +90 312 508 45 52
E-posta : simkoksal@hotmail.com

lenfödeme bağlı sol diz altı amputasyonu mevcuttu. KBH'ya neden olabilecek ek kronik hastalığı, ilaç kullanımı ve aile öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde; tansiyon arteriyel:130/80 mmHg, sol diz altı ampute, sağ bacakta ayak parmaklarından diz üstüne kadar uzanan, gode bırakmayan, ciltte kalınlaşmanın ve enfekte yaraların olduğu ödem mevcuttu. Diğer sistem bulguları doğaldı. Laboratuvar tetkiklerinde; Hgb: 9.9 gr/dL, trombosit: 525000/mm³, sedimentasyon: 85 mm/saat, üre: 155 mg/dL, serum kreatinin: 7 mg/dL, GFR: 8 ml/dk, albümin: 2.3 gr/dL, total protein: 3.7 gr/dL, LDL: 224 mg/dL, 24 saatlik idrarında 5.4 gr/gün proteinüri saptandı. Batın ultrasonografisinde (USG), sağ böbrek 82x44 mm, sol böbrek 89x50 mm ve her iki böbrek parankim kalınlıkları 11 mm olarak ölçüldü. Göz dibi normaldi. Hepatit markerları, ANA, P ve C-ANCA negatif, C3, C4, Ig'ler ve RF normal saptandı. İdrarda bence jones proteini negatif olup serum protein elektroforezi ve idrar immünfiksasyonunda monoklonal gamapati lehine bulguya rastlanmadı. Alt ekstremitte doppler USG'de venöz yetmezlik izlenmedi. Mevcut bulgular eşliğinde KBH ve eşlik eden ağır proteinürinin etiyojisine yönelik, amiloidozis ön tanısı ile renal biyopsi yapıldı. Biyopside amiloid boyaması pozitif saptandı ve alt tiplendirmede AA tipi amiloid olduğu gösterildi. Sekonder amiloidozise yönelik ek anamnez sorgulamasında pozitif bulgu yoktu. FMF gen mutasyon analizi ve aile öyküsü negatifti. Akciğer grafisi, batın USG, toraks ve abdominal bilgisayarlı tomografi (BT)'de malignite lehine bulgu yoktu. Hasta bu sonuçlar eşliğinde bacak ülserlerinin eşlik ettiği, primer lenfödeme bağlı amiloidozise sekonder KBH kabul edildi. Hasta programlı hemodiyaliz desteği ile ayaktan takibe alındı.

Olgu 2: Bilinen renal hastalığı olmayan, uzun süredir bacaklarda şişlik şikayeti olup son iki yıldır bu şikayetinin artması üzerine polikliniğimize başvuran 58 yaşında erkek hasta, üre: 82 mg/dL, serum kreatinin: 3.5 mg/dL olması üzerine ileri tetkik ve tedavi amaçlı servise yatırıldı. Özgeçmişinde bilinen kronik hastalık öyküsü, nefrotoksik ajan kullanımı ve prerenal böbrek hasarı yapacak neden olmayan hastanın fizik muayenesi, her iki bacakta enfekte yüzeysel ülserlerin eşlik ettiği, gode bırakmayan bilateral pretibial ödem dışında normaldi. Alt ekstremitte doppler USG'si normal olan hastanın yapılan tetkiklerinde üre: 85 mg/dL, serum kreatinin: 3.6 mg/dL, albümin: 1.7 gr/dL, total protein: 3.8 gr/dL, spot idrarda protein/kreatinin oranı: 11, 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı: 17 gr/gün, WBC: 11.200/mm³, Hgb: 9.5 gr/dL olarak saptandı. Yapılan renal USG'de böbrekler normal görünümde olup hidroüreteronefroz izlenmedi. Serolojik markerları ve serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi normal saptanan hastaya USG eşliğinde renal biyopsi yapıldı. Renal biyopsi sonucu renal amiloidoz, alt tipi AA amiloid olarak raporlandı. Sekonder amiloidozise yönelik ek anamnez sorgulamasında pozitif bulgu yoktu. FMF gen mutasyon analizi negatif gelen hastanın akciğer grafisi, batın USG, toraks ve abdominal BT'de malignite lehine bulgu yoktu. Nefrotik düzeyde masif proteinürisi olan, GFR: 18 ml/dk, albümin: 1.7 gr/dL olan ve bu nedenle uzun süredir iyileşmeyen bacak ülserleri olan hastadan aydınlatılmış onam

alınarak medikal nefrektomi kararı alındı. Medikal nefrektomi amaçlı hemodiyalize erken başlandı. Hasta, haftada üç kez hemodiyaliz programına alınarak taburcu edildi.

Hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Lenfödem, lenfatik sistemin anormal gelişiminin neden olduğu primer lenfödem ya da lenfatik vasküler yapının hasarlanması sonucu oluşan sekonder lenfödem olmak üzere etiyojiye göre iki alt sınıfa ayrılan, kronik, tedavisi olmayan bir durumdur. Primer lenfödem, herediter formu da dahil, nadir görülen konjenital bir hastalıktır. İnsidansı yaklaşık 1/100.000'dir (1). Ortalama başlangıç yaşı çoğu olguda 20 yaş altıdır (1). Herediter lenfödem sıklıkla hepatik kolestaz, kardiyak defekt, pulmoner hipertansiyon, hipotrikozis, telenjektazi ya da disformik yüz görünümü gibi diğer malformasyonlarla birlikte (2). Bizim iki hastamızda da bu bulguların hiçbiri mevcut değildi ve 20 yaşından sonra tanı aldıkları için primer lenfödem herediter formu dışlandı.

Amiloidoz suda çözünmeyen fibröz amiloid proteinin çeşitli organlarda ekstrasellüler depolanmasıyla karakterize bir hastalıktır. Primer idiopatik amiloidozda AL tipi, sekonder amiloidozda AA tipi amiloid birikir. AA amiloidoz genellikle kronik inflamatuvar hastalıklara, malign tümörlere ya da daha az sıklıkla kronik infeksiyöz hastalıklara bağlı gelişir.

AA tipi amiloidoz, kronik intravenöz madde bağımlılığına sekonder yumuşak doku infeksiyonu gelişen hastalarda (3), hidradenitis suppurativa (4) ve filariasis olgularında (5) da bildirilmiştir. Bacak ülserinin eşlik etmediği herediter lenfödemli hastalarda AA amiloidoz bildirilmemiş olması, AA amiloidozun cilt komplikasyonlarına sekonder geliştiğinin bir kanıtı olabilir. Literatür gözden geçirildiğinde ise kronik bacak ülserinin komplikasyonu olarak sekonder amiloidoz gelişen sınırlı sayıda olgu sunumu bulunmaktadır (1,6-10). Bu olguların beşinde, bacak ülserleri kronik venöz staz ya da posttravmatik olup hiçbiri primer lenfödeme bağlı gelişmemiştir. Beloncle ve ark. (1) ile Waton ve ark.nın (10) bildirimlerinde ise primer lenfödemle ilişkili kronik bacak ülserleri olan toplam dört olguda AA tipi amiloidoz tanımlanmıştır. Bizim iki olgumuzda da primer lenfödeme sekonder gelişen bacak ülserleri mevcuttur. Bu hastalarda sekonder amiloidoz gelişimini yavaşlatmanın en iyi yolu, infeksiyöz komplikasyonların önüne geçebilmek için kronik bacak ülserlerini etkin bir şekilde tedavi etmektir. Bacak elevasyonu, egzersiz, manuel lenf drenajı ve kompresyon bandajları da tedavide yardımcı olabilir (1). Lenfovenöz ya da lenfovenöz lenfatik bypass anastomozu, lenfolenfatik segmental interpozisyonu ya da serbest lenf nodu transplantasyonu gibi cerrahi tedaviler de düşünülebilir (11).

Sonuç olarak, günümüzdeki veriler ışığında kronik bacak ülserlerinin eşlik ettiği lenfödemi olan, nefrotik düzeyde proteinürisi ve renal yetmezliği olan hastalarda AA tipi amiloidoz atlanmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Beloncle F, Sayegh J, Eymerit-Morin C, Duveau A, Augusto JF: AA amyloidosis as a complication of primary lymphedema. *Amyloid* 2014;21:54-56
2. Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A: Primary lymphedema in children and adolescents: A follow-up study and review. *Pediatrics* 1985;76:206-218
3. Connolly JO, Gillmore JD, Lachmann HJ, Davenport A, Hawkins PN, Woolfson RG: Renal amyloidosis in intravenous drug users. *QJM* 2006;99:737-742
4. Girouard SD, Falk RH, Rennke HG, Merola JF: Hidradenitis suppurativa resulting in systemic amyloid A amyloidosis: A case report and review of the literature. *Dermatol Online J* 2012;18:2
5. Nayak HK, Daga MK, Garg Sk, Sinha Nk, Kumar R, Mohanty PK, Pandey BK: A rare case of reversible acquired AA-type renal amyloidosis in a chronic filariasis patient receiving antifilarial therapy. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:591-595
6. Waton J, Fays-Michel S, Chandeclerc ML, Corby S, Cuny JF, Barbaud A, Schmutz JL: AA amyloidosis: A little-known complication of chronic leg ulcer. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:119-122
7. Landau M, Ophir J, Gal R, Pras M, Brenner S: Systemic amyloidosis secondary to chronic leg ulcers. *Cutis* 1992;50:47-49
8. Delclaux C, Laederich J, Desrues J, Kleinknecht D: Renal amyloidosis secondary to post-traumatic chronic leg ulcer. *Presse Med* 1992;21:1041
9. Schmied C, Schmied E, Roccasalva M, Saurat JH: Leg ulcer complicated by secondary amyloidosis. *Schweiz Med Wochenschr* 1989;119:1270-1274
10. Waton J, Fays-Michel S, Chandeclerc ML, Corby S, Cuny JF, Barbaud A, Schmutz JL: AA amyloidosis: A little known complication of chronic leg ulcer. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:119-122
11. Lee B, Andrade M, Bergan J, Boccardo F, Campisi C, Damstra R, Flour M, Gloviczki P, Laredo J, Piller N, Michelini S, Mortimer P, Villavicencio JL; International Union of Phlebology: Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology(IUP)-2009. *Int Angiol* 2010;29:454-470