

# Ailesel Akdeniz Ateşi Öyküsü Olmayan Sekonder Amiloidoz Hastalarında MEFV Gen Mutasyon Analizi Yapılmalı mıdır?

## Is it Necessary to Perform MEFV Gene Mutation Analysis in Patients with Secondary Amyloidosis without a History of Familial Mediterranean Fever? Case Report

Dr. Serkan YILDIZ,<sup>a</sup>  
Dr. Aydın GÜÇLÜ,<sup>a</sup>  
Dr. Nagihan YALÇIN,<sup>b</sup>  
Dr. Mutlu KARKUCAK,<sup>c</sup>  
Dr. Ahmet Baki YAĞCI,<sup>d</sup>  
Dr. Veli ÇOBANKARA,<sup>e</sup>  
Dr. Muammer TOPALOĞLU,<sup>f</sup>  
Dr. Tuba ERÜRKER<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Nefroloji BD,

<sup>b</sup>Patoloji AD,

<sup>c</sup>Radyoloji AD,

<sup>d</sup>Romatoloji BD,

<sup>e</sup>İç Hastalıkları AD,

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Denizli

<sup>f</sup>Tıbbi Genetik AD,

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa

Geliş Tarihi/Received: 01.04.2010

Kabul Tarihi/Accepted: 13.07.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Serkan YILDIZ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nefroloji BD, Denizli,

TÜRKİYE/TURKEY

serkan.yildiz@gmail.com

**ÖZET** Amiloidoz, amiloid olarak adlandırılan özel bir proteinin vücuttaki değişik dokularda anormal biçimde depolanması sonucunda ortaya çıkan bir grup hastalıktır. Amiloid protein lokalize bir alanda depolanabilir (lokalize amiloidoz) veya vücuttaki dokuların tamamında depolanabilir (sistemik amiloidoz). Sistemik amiloidoz tipleri halen primer (AL tipi), sekonder (AA tipi) ve kalıtsal (ATTR) olarak sınıflandırılmaktadır. AL tipi, genellikle multipl miyelom ve monoklonal gammopati gibi plazma hücre hastalıklarıyla beraberdir. AA tipi ise kronik inflamatuvar hastalıklar, kronik enfeksiyonlar ve tümörlerden sonra gelişir. Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ateş, peritonit, plörit ve sinovit atakları ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. AAA'nın en önemli komplikasyonu sistemik amiloidoz gelişimidir. AAA'da görülen amiloidoz tipik olarak AA tipidir. AAA ile ilişkili amiloidoz, başlangıçta proteinüri ile kendini gösterir, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Bu çalışmada, AAA ile uyumlu klinik bulguları ve pozitif AAA aile öyküsü olmamasına rağmen MEFV geninde mutasyon analizi yapılan ve homozigot tip M694V mutasyonu saptanan bir AA tipi olgusu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Amiloidoz; Ailesel Akdeniz Ateşi

**ABSTRACT** Amyloidosis is a group of diseases that result from the abnormal deposition of a particular protein, called amyloid, in various tissues of the body. Amyloid protein can be deposited in a localized area (localized amyloidosis) or in the tissues throughout the body (systemic amyloidosis). The types of systemic amyloidosis are currently categorized as primary (AL), secondary (AA), and hereditary (ATTR). Primary amyloidosis is usually together with plasma cell diseases such as multiple myeloma and monoclonal gammopathy. Whereas, secondary amyloidosis develop after chronic inflammatory diseases, chronic infections and tumors. Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive inherited disease characterized by recurrent attacks of fever, peritonitis, pleuritis and synovitis. The most serious complication of FMF is the development of systemic amyloidosis. Amyloidosis which is seen in FMF is typically secondary amyloidosis. It begins insidiously causing proteinuria, then progresses to nephrotic syndrome, and eventually ends in renal failure. We present a case of secondary amyloidosis in which homozygous type M694V mutation has been detected on MEFV gene mutation analysis in spite of the absence of usual clinical findings and positive family history of FMF in this study.

**Key Words:** Amyloidosis; Familial Mediterranean Fever

Türkiye Klinikleri J Nephrol 2010;5(2):60-3

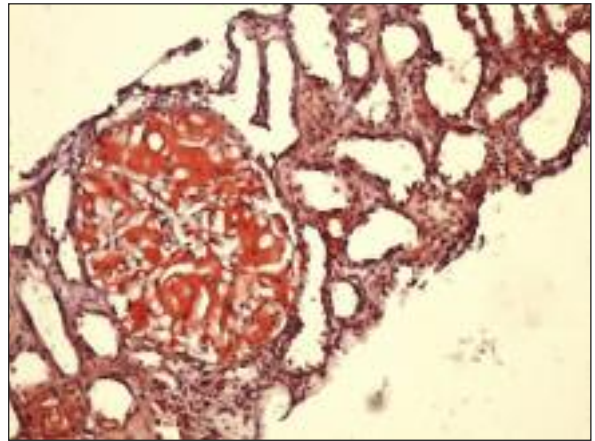
**A**miloidoz, çeşitli organ ve dokularda erimez nitelikte fibriler protein yapısında bir maddenin birikmesine bağlı olarak ilgili organlarda işlev bozukluğu ile seyreden bir hastalıktır. Bu tabloda en çok

etkilenen organ böbrekler olup, genellikle son dönem böbrek yetmezliğine gidış kaçınılmazdır.<sup>1</sup> Ailesel Akdeniz Ateşı (AAA) otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ateş, peritonit, plörit ve sinovit atakları ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. AAA'nın en önemli özelliklerinden biri sistemik amiloidoz ve amiloidoz dışı diğer böbrek patolojilerine neden olmasıdır.<sup>2</sup> Bu çalışmada AA-A ile uyumlu klinik bulguları ve pozitif AAA aile öyküsü olmamasına rağmen MEFV geninde mutasyon analizi yapılan ve homozigot tip M694V mutasyonu saptanan bir renal amiloidoz olgusu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Yirmi beş yaşındaki kadın hasta ödem, proteinüri ve böbrek yetmezliği nedeni ile nefroloji polikliniğinde değerlendirildi ve hastaneye yatırıldı. Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR 133 mm/saat), anemi (hemoglobin: 8.8 g/dL, hematokrit %25.1), hipotalbüminemi (albümin: 2.6 gr/dL), nefrotik düzeyde proteinüri (24 saatlik idrarda protein: 31.0 g/gün/1.73 m<sup>2</sup>) ve hiperlipidemi (trigliserid: 179 mg/dL, total kolesterol: 256 mg/dL) saptandı. Hastaneye başvuru sırasındaki serum kreatinin düzeyi 6.28 mg/dL ve serum üre düzeyi 86 mg/dL idi. Gebelik öyküsü olan ve nefroloji polikliniğine başvuru tarihinden yaklaşık 50 gün önce doğum yapan hastanın jinekoloji kliniğinde takip edildiği sıradaki laboratuvar tetkiklerinde proteinüri saptandığı, kan biyokimyasında serum albümin düzeyinin 2.3 g/dL, serum kreatinin düzeyinin 1.48 mg/dL ve serum üre düzeyinin 39 mg/dL olduğu öğrenildi. Hastada kronik böbrek yetmezliği (KBY) zemininde gelişen akut böbrek yetmezliği (ABY) ve nefrotik sendrom düşünöldü. Ödem nedeni ile intravenöz diüretik (furosemid) tedavisi uygulandı. Klinik izlemde hastanın serum üre ve kreatinin düzeylerinin progresif olarak yükselmesi üzerine hemodiyaliz tedavisine başlandı. Üriner sistem ultrasonografide her iki böbrek boyutları ve parankim kalınlıkları normal sınırlarda olan hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyalinin tamamı hematoksilen eozin (HE), periyodik asit shift (PAS), masson-trikrom, kongo red, kristal viyole ve metanamin silver özel boyalarıyla incelendi. Toplam al-

tı adet glomeröl yapısı izlendi. Glomerüllerden ikisi total sklerotik olup, dört adet glomeröl yapısında bazal membranda kalınlaşma, glomerölü büyüten ve tümünü tutmuş aselüler homojen eozinofilik madde birikimi göröldü. Kesitlerde izlenen damar yapılarında damar duvarlarında kalınlaşma ve glomerüllerdeki ile benzer görünümde madde birikimi dikkati çekti. Kongo red özel boyası ile glomerüllerde ve damar duvarlarında polarize ışıkta birefrejan sarı yeşil boyanan amiloid birikimi saptandı. İnterstisyel alanlarda lenfoplazmositik infiltrasyon ve masson-trikrom özel boyası ile %50-60 oranında fibrozis göröldü. Tüböl yapılarında dilatasyon ve yer yer atrofi izlendi. Yapılan direkt immünfloresan (DİF) incelemede tanısal açıdan özellik yoktu (Resim 1). Biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi sonucunda amiloidoz tanısı konulan hasta sekonder (AA tipi) amiloidoz açısından değerlendirildi. AAA ve kollajen doku hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalık öyküsü olmayan hastada, etiyoolojiye yönelik yapılan serolojik incelemelerde spesifik otoantikör varlığı saptanmadı. Hastada primer (AL tipi) amiloidoz açısından serum ve idrarda monoklonal protein varlığı araştırıldı, kemik iliğı biyopsisi yapılarak plazma hücresi diskrazisi ekarte edildi. Hastada sistemik amiloidoza yönelik yapılan görüntüleme yöntemlerinde hepatosplenomegali ve kardiyak tutulum saptanmadı. Hastanın AAA ile uyumlu klinik bulguları ve pozitif AAA aile öyküsü olmamasına karşın MEFV geninde DNA dizi analiz yöntemiyle mutasyon



**RESİM 1:** Glomerölde kiremit kırmızısı boyanan ve glomerölü büyüten amiloid birikimi (x200 büyütme, Kongo Red boyama tekniğı).

analizi yapıldı ve homozigot tip M694V mutasyonu saptandı. Hastada AA tipi ikincil son dönem böbrek yetmezliği düşünüldü. Hastaya kolşisin tedavisi başlandı. Halen hemodiyaliz tedavisine devam edilmektedir.

## TARTIŞMA

Amiloidoz sistemik bir hastalık olup, kesin tanı için dokuda amiloid birikiminin gösterilmesi gereklidir. Amiloidozda klinik belirti ve bulgular hem amiloid birikimine hem de amiloid birikimine neden olan hastalığa bağlı olabilir.<sup>3</sup> Klinik şüphe halinde öncelikle cilt altı yağ dokusu, dış eti ve rektum biyopsileri tercih edilmekte, birikim saptanmadığı takdirde böbrek ve/veya diğer organ biyopsileri yapılmaktadır. Amiloid saptanma duyarlılığı tercih edilen biyopsilere göre farklılıklar göstermektedir, böbrek biyopsisi bunların içerisinde en duyarlısıdır.<sup>4</sup> Histopatolojik tanı için birikimlerin Kongo kırmızısı ile kırmızı boyanması ve polarize mikroskopta ışığı çift kırması gereklidir.<sup>5</sup> Bazı durumlarda birikimlere bağlı organ hasarı temel bulgudur ve proteinüri gibi bu durumlarda yapılan böbrek biyopsilerinde amiloid birikimi saptanabilmektedir.<sup>6</sup> Bu çalışmada sunulan olgu böbrek yetmezliği ve nefrotik sendrom nedeni ile hastaneye yatırılmış ve böbrek biyopsisi ile amiloidoz tanısı konulmuştur.

AL tipi, genellikle multipl miyelom ve monoklonal gammopati gibi plazma hücre hastalıklarıyla beraberdir.<sup>7</sup> Bizim olgumuzda da AL tipi açısından serum ve idrarda monoklonal protein varlığı araştırılmış, kemik iliği biyopsisi yapılarak plazma hücresi diskrazisi ekarte edilmiştir.

AA tipi, inflamasyona yanıt olarak karaciğerde üretilen bir akut faz proteini olan serum amiloid proteinine bağlı olarak gelişir. Kronik enfeksiyonlar, kronik inflamatuvar hastalıklar ve tümörler AA tipine neden olabilirler.<sup>8</sup> Bizim olgumuzda da yapılan incelemeler sonucunda AA tipine neden olabilecek bir hastalık saptanmadı. Olgumuz kollajen doku hastalığı açısından romatoloji bölümünce konsülte edildi, sistem sorgulaması ve romatolojik muayene bulguları olağandı. Olgumuzda indirekt floresan antikor testi (IFAT) yöntemi ile antinükleer antikor (ANA), anti-double stranded DNA (anti-dsDNA)'ya karşı antikor ve

antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) negatif saptandı. Antikardiyolipin (IgG, IgM) ve antifosfolipid (IgG, IgM) antikorları negatif saptandı. Serum kompleman düzeyleri (C3, C4) normal sınırlarda idi. Olgumuzun inflamatuvar bağırsak hastalığı ile uyumlu yakınmaları ve öyküsü yoktu, bu nedenle hastaya endoskopik inceleme yapılmadı. Olgumuz kronik enfeksiyon açısından enfeksiyon hastalıkları bölümünce konsülte edildi. Hepatit ve HIV serolojisi normaldi. Posteroanterior akciğer grafisi olağandı. Hastanın boğaz, balgam ve idrar kültürlerinde üreme olmadı.

AAA'nın en önemli ve korkulan komplikasyonu amiloidozdur. AAA'da görülen amiloidoz tipik olarak AA tipidir.<sup>2</sup> Sık görülen genetik bir hastalık olması nedeni ile ülkemizde AAA kaynaklı ciddi bir sağlık sorunu bulunmaktadır.<sup>9</sup> Fenotip I, tekrarlayan ateş ve seröz zarların inflamasyonu (peritonit, sinovit veya plörit) ile karakterize iken, fenotip II tanımı tekrarlayan inflamasyon ve ateş öyküsü olmayan bir hastada ilk bulgu olarak amiloidoz ortaya çıkması halinde kullanılmaktadır.<sup>10</sup>

MEFV geni AAA ile ilişkisi olduğu bilinen tek genidir. MEFV geninin moleküler genetik testi AA-A teşhisini doğrulamak veya mutasyonların cinsini belirlemek için kullanılabilir. AAA'dan sorumlu olan MEFV geni 16 no'lu kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. MEFV geni 10 eksondan oluşmakta ve pirin adı verilen proteini kodlamaktadır. Hastalığa neden olan mutasyonlar en fazla genin 2. ve 10. eksonlarında bulunur.<sup>11</sup> MEFV genindeki mutasyonlar sonucunda gelişen pirin disfonksiyonunun AAA etiopatogenezinde önemli olduğu gösterilmiştir.<sup>12</sup> Pirindeki mutasyon sonucunda, nötrofil aktivasyonundaki regülasyon bozulmakta, nötrofil aktivasyonu kolaylaşmakta ve sonuçta klasik bir AAA atağı gelişebilmektedir.

AAA'da MEFV geninde en sık görülen mutasyon M694V mutasyonudur.<sup>13</sup> Literatürde, özellikle homozigot tip M694V mutasyonunu taşıyan Yahudilerde, mutasyonla amiloidoz gelişimi arasında sıkı bir ilişki gösterilmiştir.<sup>14</sup> Bunun yanı sıra, homozigot tip M694V mutasyonu ile amiloidoz gelişimi arasındaki ilişkiyi desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur.<sup>15</sup> Bu çalışmada sunulan olguda AAA ile uyumlu klinik bulgular ve pozitif AAA aile öy-

küsü olmamasına rağmen MEFV geninde mutasyon analizi yapılmış ve homozigot tip M694V mutasyonu saptanmıştır.

Amiloidozun özgül bir tedavisi yoktur. AL tipinde plazma hücresi diskrazilerine yönelik tedavi verilmektedir. AAA veya inflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı AA tipinin tedavisinde ise kolşisin kullanılmaktadır.<sup>16</sup> Diğer AA tiplerinde kolşisin tedavisi aynı düzeyde etkili değildir, en iyi tedavi in-

flamasyonun kaynağını baskılamak ve enfeksiyonu tedavi etmektir.<sup>17</sup> Bizim olgumuzda da böbrek yerine koyma tedavisine ek olarak ağızdan kolşisin başlanmıştır.

Sonuç olarak, etiyojisi açıklanamayan amiloidoz olgularında AAA ile uyumlu klinik bulgular ve pozitif AAA aile öyküsü olmamasına rağmen MEFV geni mutasyon analizi yapılmasının yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Sideras K, Gertz MA. Amyloidosis. *Adv Clin Chem* 2009;47:1-44.
2. Yonem O, Bayraktar Y. Secondary amyloidosis due to FMF. *Hepatogastroenterology* 2007;54(76):1061-5.
3. Bellotti V, Nuvolone M, Giorgetti S, Obici L, Palladini G, Russo P, et al. The workings of the amyloid diseases. *Ann Med* 2007;39(3):200-7.
4. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12):3458-71.
5. Joh K. Pathology of glomerular deposition diseases. *Pathol Int* 2007;57(9):551-65.
6. Kodner C. Nephrotic syndrome in adults: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2009;80(10):1129-34.
7. Merlini G, Pozzi C. Mechanisms of renal damage in plasma cell dyscrasias: an overview. *Contrib Nephrol* 2007;153:66-86.
8. Röcken C, Shakespeare A. Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. *Virchows Arch* 2002;440(2):111-22.
9. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005;84(1):1-11.
10. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Ak-sentijevich I, Koziol DE, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2000;27(7):1703-7.
11. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006;26(6):489-96.
12. Tidow N, Chen X, Müller C, Kawano S, Gombart AF, Fischel-Ghodsian N, et al. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood* 2000;95(4):1451-5.
13. Soylemezoglu O, Arga M, Fidan K, Gonen S, Emeksiz HC, Hasanoglu E, et al. Unresponsiveness to colchicine therapy in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V mutation. *J Rheumatol* 2010;37(1):182-9.
14. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid* 1999;6(1):1-6.
15. Atagunduz MP, Tuğlular S, Kantarci G, Akoglu E, Direskeneli H. Association of FMF-related (MEFV) point mutations with secondary and FMF amyloidosis. *Nephron Clin Pract* 2004;96(4):c131-5.
16. Gertz MA, Kyle RA. Amyloidosis: prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24(2):124-38.
17. Dember LM. Modern treatment of amyloidosis: unresolved questions. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):469-72.