

KEMİKTE AMİLOİD BİRİKİMİ

Yrd. Doç. Dr. Sergülen DERVİŞOĞLU (*) • Uzm. Öğr. Dr. Hülya ÖZSAN (*) • Prof. Dr. Günay GİRİŞKEN (*)
Öğr. Gör. Dr. Zerrin CALAY • (*) Doç. Dr. Muharrem BABACAN (**)

ÖZET: Kemik iliğinde amiloid birikimi oldukça nadirdir. Generalize amiloidoz olmaksızın amiloidin tümör benzeri kitleler şeklinde birikimi en fazla myelomatozise eşlik eder. 64 yaşında kadın hastanın sol omuzunda kitle nedeni ile radyolojik incelemesinde sol skapulayı destrükte etmiş ve yumuşak doku içine ilerlemiş tümoral kitle saptanmıştır. Kondrom ön tanısı ile yapılan biyopside "AL" proteini ile ilişkili primer amiloidoz ve buna zemin hazırlayan plazma hücre diskrazisi düşünülerek, büyük gölcükler halinde biriken amiloidin myelom dokusunu geniş alanda yerini aldığı saptanmıştır. Vaka, kemik amiloidozu olgularında, gizlenmiş myelomatöz odak olasılığının her zaman akla getirilmesi gerekliliği ve nadir oluşu nedeni ile sunulmuştur.

ANAHTAR KELİMELE: Kemikte amiloid, Myelom, Amiloidoma.

SUMMARY: Amyloid deposits in the bone and marrow are rare. In the skeleton the tumor-like deposits of amyloid obscuring myeloma tissue may cause diagnostic difficulties. An unusual case of an amyloidoma presenting as a primary scapula tumor is reported.

KEY WORDS: Amyloidosis-Bone, Myeloma, Amyloidoma, AL-protein.

GİRİŞ

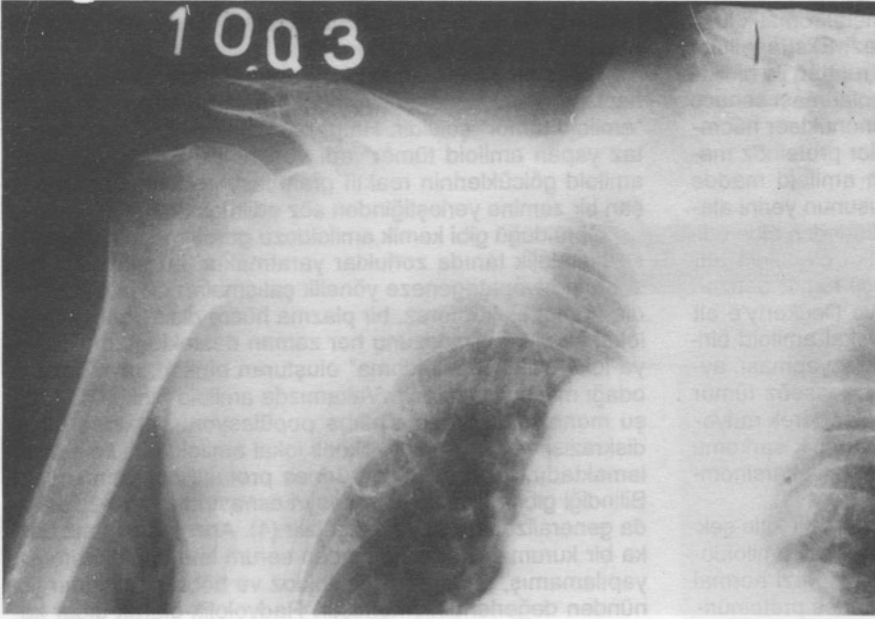
Kemik iliğinde ve kemikte amiloid birikimi oldukça nadirdir (1,3,5,7). Romatoid artrit, kronik osteomyelit gibi kronik

hastalıkların seyri sırasında oluşan generalize vasküler amiloidozda kemik iliği damarları da katılabilir. Ancak parenkim bu olaydan nadiren etkilenmektedir (1). Vasküler amiloidozda eşlik etmesinin yanı sıra kemik iliği amiloidozunun 3 tipi tanımlanmıştır (1). 1- Tümör benzeri lokal kitlelerin eşlik ettiği veya tek başına seyreden diffüz amiloidoz; 2- Malign tümörlere eşlik eden amiloidoz; 3- Generalize amiloidoz olmaksızın amiloidin tümör benzeri kitleler şeklinde birikimi.

* İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı

** İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Ortopedi ve Travmatoloji ABD

*** x. Ulusal Patoloji Kong. (3-7 Kasım 1992, Girne-Kıbrıs)nde poster takdimi olarak sunulmuştur.

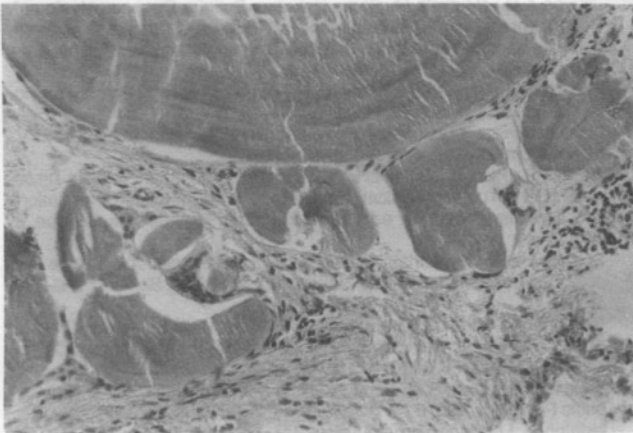


Resim 1: Skapulada litik görüntü ile birlikte trabekülasyon oluşturan lezyon.

Amiloidoz malign hastalıklarından en fazla myelomatozise eşlik etmektedir. Ancak renal kanser ve meduller tiroid kanserinin seyri sırasında da görülebilir (1,6).

Olgu Sunumu: 1991 yılı sonunda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'na sol omuzda 3 yıldır ağrı ve şişlik şikayeti ile başvuran 64 yaşındaki kadın hastanın fizik muayenesinde sol skapula bölgesine yerleşim gösteren, üzerindeki ciltten mobil ancak çevre yumuşak dokuya fiks olmuş 15x15 cm ölçülerinde kitle tespit edildi. Hastanın çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde ve direkt filminde akromion hariç tüm skapulayı tutan, çevre yumuşak doku içine ilerleyen tümör benzeri kitle izlendi (Resim 1). 26.11.1991 tarihinde tümör benzeri kitleden kondrosarkom ön tanısı ile insizyonel biopsi yapıldı.

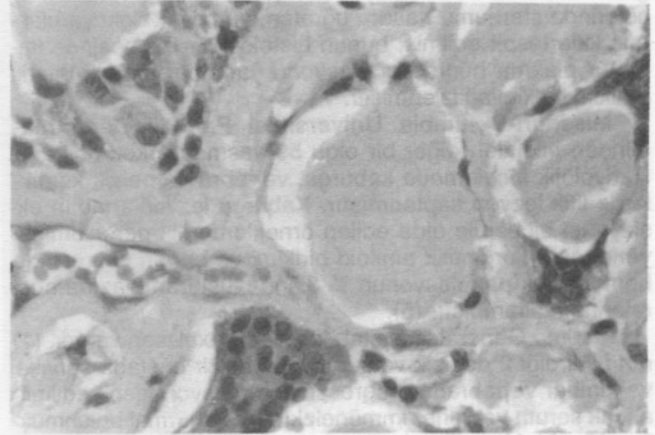
Hazırlanan kesitlerde (14101/91 CTF PABD) kemik trabeküllerini incelten, pembe homojen gölcükler veya konglomerat oluşturan madde birikimi dikkati çekti. Yer yer bu madde çevresinde yabancı cisim dev hücreleri görüldü (Resim 2). Kısmen korunmuş ilik alanları yanı sıra, bu madde et-



Resim 2: Geniş gölcükler halinde madde birikimi. (14101/91 HEx200)

rafında yoğunlaşan pironinofilik küçük plazma hücre topluluklarına rastlandı (Resim 3).

Homojen pembe madde kongofilik özellik taşımakta olup, kristal violet ile metakromazi gösterdi. Amiloid karakterindeki konglomerat etrafında yoğunlaşan plazma hücrelerinin klonal niteliğini incelemek için immünohistokimyasal yöntemler uygulandı. Lambda hafif zinciri ile tek tip boyanma plazma hücrelerinin monoklonal karakterini ortaya koydu. Monoklonal plazma hücre artışı ile birlikte kemikte Alkalen Kongo ile pozitif boyanma gösteren amiloid madde birikimi "AL" proteini ile ilişkili primer amiloidoz (9) ve buna zemin hazırlayan bir plazma hücre diskrazisine yönelmemize neden oldu. Bu yöndeki düşünceleri güçlendirmek amacı ile laboratuvar bulgularına dayalı incelemeyi derinleştirmek üzere Ortopedi Bölümü'ne önerilerde bulunuldu. Yapılan radyo-



Resim 3: Kongofilik madde ve çevrede çok çekirdekli yabancı cisim dev hücreleri ile bazıları iri çekirdekli plazmasitler (14101/91 Congo redx500).

lojik incelemelerde skapula dışında bir kemikte litik lezyona rastlanmadı. Bence-Jones proteinürisi tespit edilmedi. Hasta bu incelemeler devam ederken sosyal nedenlerle başka bir kuruma sevk edildi. Oradaki dosyasından plazma hücre diskrazisini destekleyecek serolojik ve biokimyasal bulgular ile ilgili veriler elde edilemedi. Ancak olgu sadece skapulada izlenen litik lezyon; monoklonal plazmahücre artışı ve lokal intraosseöz amiloid birikimi nedeniyle soliter myelom olarak değerlendirildi. Sevk edildiği kurumda hastaya kemoterapi uygulanmaya başlandı.

TARTIŞMA

Myelomatozis vakalarında amiloid nadiren myelom odağında birikim gösterebilir (1,3,5,6,7). Myelomatozis ve kronik enfeksiyonların seyri sırasında plazmasitlere bitişik, intrasellüler Russel cisimcikleri ile ilişkili ekstrasellüler globulin birikimleri ve paraamiloid olarak adlandırılan diğer pro-

teinlere rastlanmaktadır. Bu proteinlerde metakromatik kristal violet reaksiyonları her zaman görülmez. Ekstrasellüler paraamiloid birikiminin plazma hücrelerinin rüptürü ile birlikte globulin ve proteinin çevre doku içinde depolanması sonucu olduğu düşünülmektedir. Daha sonra mononükleer hücreler, histiyositler ve multinükleer dev hücreler proteinöz materyali kuşatmaktadır (2,6,7,8,10). Bazen amiloid madde büyük gölcükler oluşturarak myeloma dokusunun yerini alabilir. Bu durumda kemik iliği biopsi materyallerinden elde edilen bulgular ve radyolojik inceleme yanıltıcı olabilir. Hatta bazen myelomatozis seyri esnasında massif tümör benzeri amiloid kitleleri görülebilir (6,8,9). Dahlin ve Dockerty'e ait 66 vakalılık myeloma serisinde 14 olguda lokal amiloid birikimleri izlenmiştir (1,4). Kemikte litik lezyonlar yapması, ayrıca lokal intraosseöz birikimi takiben ekstraosseöz tümör benzeri amiloid birikimleri nedeniyle bu vakalar gerek radyolojik gerekse klinik olarak litik tipte primer kemik sarkomu (fibrosarkom) ve böbrek, tiroid kökenli metastatik karsinomlar ile karışabilir (7,10).

Fadell ve ark. (3) 1964 yılında primer sternal bir kitle şeklinde ve plazma hücre diskrazisine eşlik eden bir "amiloidoma" olgusu bildirmiştir. Serum protein elektroforezi normal tablo göstermekle birlikte, hastada Bence-Jones proteinürisi mevcuttur. İskemik zararlar ve Bence-Jones proteinürisi sonucu oluşan harabiyet nedeniyle hasta, böbrek yetmezliği sonucu kısa sürede kaybedilmiştir. Otopside 13x9 cm ölçülerinde sternumu hasara uğratan, yumuşak dokuya ulaşmış kitle tespit edilmiş; bunun histolojik incelemesinde imatür plazma hücre popülasyonu yanında, metakromatik amiloid birikimleri izlenmiştir.

Missouri-Columbia Üniversitesi Patoloji Departmanından bildirilen diğer bir olgu 59 yaşında erkek hastadır. Radyolojik incelemede kaburga, vertebra ve pelvik kemiklerde litik lezyon saptanmıştır. Kaburga lezyonlarından ekzizyonel biopsi ile elde edilen örneklerde ilik parenkiminin yerini alan kongofilik amiloid birikimi ve bunun çevresinde hemopoietik popülasyonun % 3'ünü oluşturan plazma hücrelerine rastlanmıştır (5).

"Malmö General Hospital" kaynaklı, Axelsson ve ark. (1) nin bildirdiği 2 değişik vaka mevcuttur. Bir hastada servikal ve lumbal vertebrada progressif kompresyon tespit edilmiş ancak serum ve üriner immünelektroforez normal bulunmuştur. 16 yıl takip edilen hastaya kesin tanı konamamış; post-mortem inceleme sonucunda vertebra ve femurdan alınan kemik iliği materyallerinde amiloid birikimleri tespit edilmiştir. Ancak amiloidozise zemin hazırlayacak bir myelomatöz odak, kronik enfeksiyon ya da kanser varlığı bulunamamıştır. İkinci olguda kafatası, vertebra, sol femur ve her iki tibia da litik lezyonlar tespit edilmiştir. İdrar analizinde M-komponenti bulunan hastanın kemik iliği biopsisinde amiloid birikimi yanında, plazma hücre artışı gözlenmiştir.

Yukarıda bahsedilen olgular seyrek de olsa myelomatöz bir odak zemininde kemik amiloidozunun oluştuğunu göstermektedir. Ancak gerek radyolojik gerekse histolojik yönden kemik amiloidozu tanısı koymak oldukça güçtür. Histokimyasal yöntemler amiloidoz tanısını kesinleştirse de bu birikimin oluşmasına zemin hazırlayan plazma hücre diskrazisinin varlığını ortaya koymak her zaman mümkün değildir. Büyük bir amiloid gölü ya da birikimi myelomatöz bir odağı maskeleyen, bazen ekspansiv büyüme göstererek bu odağı harap etmekte, histolojik tanıyı güçleştirmektedir (1,3,4,10). Öte yandan "AL" protein kaynaklı olduğu düşünülen primer amiloidoz vakalarından bir plazma hücre diskrazi "Marker"ı olan M-proteini varlığı % 10-30 oranında negatif bulun-

maktadır (4,5). Sonuç olarak özellikle etyopatogeneze yönünden büyük zorluklarla karşılaşılmaktadır.

Diğer bir kemik amiloidozu şekli ise bilinen bir malign hastalık olmaksızın kemikte tümör benzeri kitleler oluşturan "amiloid tümör" şeklindedir. Hatta bazı multipl tiplerine "metastaz yapan amiloid tümör" adı verilmiştir. Bu tip vakalarda amiloid gölcüklerinin reaktif granülasyon dokusundan oluşan bir zemine yerleştiğinden söz edilmektedir (1).

Görüldüğü gibi kemik amiloidozu gerek radyolojik gerekse histolojik tanıda zorluklar yaratmakta, bu zorluklar tanı sonrası etyopatogeneze yönelik çalışmalarını da etkilemektedir. İmmünelektroforez, bir plazma hücre diskrazisi kaynaklı lokal kemik amiloidozunu her zaman desteklememekte veya lokal kitle, "amiloidoma" oluşturan birikim, myelomatöz odağı maskeleymektedir. Vakamızda amiloid birikimine komşu monoklonal plazma hücre popülasyonu, plazma hücre diskrazisi ve AL protein kökenli lokal amiloid birikimini açıklamaktadır. İdrarda Bence-Jones proteini saptanmamıştır. Bilindiği gibi multipl myelom seyri esnasında % 10-25 vakada generalize amiloidoz gelişebilir (4). Ancak hastamız başka bir kuruma sevk edildiğinden serum immünelektroforezi yapılamamış, generalize amiloidoz ve böbrek tutulumu yönünden değerlendirilememiştir. Radyolojik olarak diğer kemiklerde litik lezyon izlenmemiştir. Her ne kadar M-proteini saptanmasa da monoklonal plazma hücre popülasyonu, lokal intraosseöz ve çevre yumuşak dokuda amiloid birikimi nedeniyle vaka skapula yerleşimli soliter myelom olarak kabul edilmiştir. Soliter myelom en sık vertebra cisimlerinde görülmektedir (4,7,10). Ayrıca humerus, femur, pelvis ve omuz bölgelerine ait kemiklere yerleşim gösteren soliter myelom olguları da mevcuttur (4,7). 179 vakalılık soliter myelom serisinde 3 vakada hastamızda olduğu gibi skapula yerleşimi gözlenmiştir (7). Kemik amiloidozu vakalarında, özellikle histopatolojik ya da serolojik tanı güçlükleri çektiğimiz durumlarda gizlenmiş bir myelomatöz odak olasılığını her zaman düşünmek gerekliliğine inanmaktayız. Bu yaklaşımın tedavi prensipleri ve hastanın prognozuna da büyük katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Axelsson U., Hallen A., Rausing A.: Amyloidosis of Bone: Report of Two Cases. *J. Bone Joint Surg.* 52: 717-723, 1970.
2. Campanacci M.O. "Plasmacytoma". Bone and Soft Tissue Tumors. 1st ed. Springer-Verlag. Wien, New York. p: 568-569, (1990).
3. Fadell E.J., Morris H.C.O Amyloidoma Presenting as a Primary Sternal Tumor. *Am. J. Surg.* 108: 75-79, 1964.
4. Huvos A.G.: "Multiple Myeloma including Solitary Osseous Myeloma". Bone Tumors. Diagnosis, Treatment and Prognosis. 2nd ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. p: 663-664, (1991).
5. Khojasteh A., Arnold L.K., Farhangi M.: Bone Lesions in Primary Amyloidosis. *Am. J. Hemat.* 7: 77-86, 1979.
6. Lichtenstein L.: "Plasma-cell Myeloma". Bone Tumors 4th ed. The C.V. Mosby Company. St.Louis. p: 296-308, (1972).
7. Mirra J.M., Picci P., Gold R.H.: "Lymphoma and Lymphoma-like Disorders". Bone Tumors. Clinical, Radiological and Pathologic Correlation. Edt. J.M. Mirra. Vol II, 1st ed. Lea and Febiger. Philadelphia, London. p: 1138-1140, (1989).
8. Schajowicz F.: "Myeloma". Tumors and Tumorlike Lesions of Bone and Joints. 1st ed. Springer-Verlag. New York, Heidelberg, Berlin. p: 296-298, (1981).
9. Schattner A., Varon D., Green L. et al: Primary Amyloidosis with Unusual Bone Involvement: Reversibility with Melfalan, Prednisone and Colchicine. *Am. J. Med.* 86: 347-348, 1989.
10. Wold L.E., McLeod R.A., Sim F.H., Unni K.K.: "Myeloma". Atlas of Orthopedic Pathology. Edt. G.M. Bordin, 1st ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. p: 150-155, (1990).