

# Primer Hepatik Amiloidozis: Altı Olgunun Klinik Ve Patolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

## Primary Hepatic Amyloidosis: Clinical Features and Pathologic Findings in Six Cases

### Hülya Akgün,

MD,  
Department of Patology,  
Erciyes University Medical Faculty  
hulyaakgun@yahoo.com

### Alper Yurci,

MD,  
Department of Gastroenterology,  
Erciyes University Medical Faculty,  
alperyurci@yahoo.com

### Işın Soyuer,

MD,  
Department of Patology,  
Erciyes University Medical Faculty,  
isinsoy@erciyes.edu.tr

### Tahir Ercan Patiroğlu,

MD,  
Department of Patology,  
Erciyes University Medical Faculty,  
tepatiroglu@hotmail.com

This manuscript can be downloaded from the webpage:  
[http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/project6/2007;29\(6\)451-455.pdf](http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/project6/2007;29(6)451-455.pdf)

Submitted : April 25, 2007  
Revised : October 17, 2007  
Accepted : November 22, 2007

#### Corresponding Author:

Hülya Akgün,  
Department of Patology,  
Erciyes University Medical Faculty  
Kayseri, Turkey

Telephone : +90 - 312 121 04 34  
E-mail : hulyaakgun@yahoo.com

#### Özet

**Amaç:** Amiloidozis, fibriler bir protein olan amiloidin çeşitli organ ve dokularda ekstrasellüler birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Sistemik amiloidozisde karaciğer tutulumu sıklıkla görülmele birlikte primer hepatik amiloidozis oldukça nadirdir. Bu çalışmada, primer hepatik amiloidozis olan altı olgunun klinik ve patolojik özelliklerini değerlendirerek sunduk.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda 1997-2006 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında biyopsi ile primer hepatik amiloidozis tanısı alan altı olgu değerlendirildi. Tüm olguların klinik özellikleri gözden geçirildi. Doku kesitlerinin tamamına histokimyasal ve immunohistokimyasal yöntemler uygulandı.

**Bulgular:** Dördü erkek (%67), ikisi kadın (%33) olan altı olgunun yaş ortalaması 59,8 idi. Bu olgulardan birinin biyopsisi postmortem olarak alınmıştı. Olgulardan ikisinde biyopsi alınma nedeni hepatomegali, ikisinde hepatosellüler karsinom şüphesi, birinde asit ve sarılık, bir olguda ise sebebi açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği idi. Yapılan karaciğer biyopsisinde sinüzoidleri dolduran, eozinofilik materyal birikim görülmekteydi. Bu birikim Kongo kırmızısı ile amiloid yönünde boyandı. Immunohistokimyasal olarak Amyloid A, Kappa ve Lambda uygulandı. Olguların hiç birinde sistemik bulgu yoktu. Tamamı primer hepatik amiloidozis olarak kabul edildi. Biyopsi yapılan beş olgunun amiloidozis tanısı aldıktan sonraki ortalama yaşam süresi 3,6 aydı.

**Sonuç:** Hepatomegali ve karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle başvuran hastalarda klinik ve patolojik olarak ayırıcı tanıda amiloidozis akla getirilmelidir.

Anahtar Sozcukler: **Amiloidozis; Hepatomegali.**

#### Abstract

**Purpose:** Amyloidosis is characterized by extracellular deposition of insoluble fibrillar monoclonal light chains that may involve several organs. While the liver is commonly involved in systemic amyloidosis, primary hepatic amyloidosis is very rare. We present clinical and pathological features of six cases with primary hepatic amyloidosis.

**Material and Methods:** We reviewed the clinical features and pathologic findings of six patients with primary hepatic amyloidosis which were evaluated at Erciyes University Medical Faculty Department of Pathology from 1997 to 2006. The medical records were reviewed and histochemical and immunoperoxidase stains were performed on the tissue.

**Result:** The median age of patients (4 (%67) men; 2 (%33) women) were 59,8 years. One patient's biopsy was performed at postmortem. Hepatomegaly was found in two patients. Two of the patients had solitary liver nodules. One patient had ascites and another one had elevated serum alkaline phosphatase levels. Liver biopsies revealed massive deposit of an eosinophilic material replacing liver parenchyma. Congo red stains of the biopsies were positive for amyloid. Immunohistochemically Amyloid A, Kappa and Lambda were performed. There was no evidence of involvement of kidney and bone marrow. The median survival of the five cases was 3,6 months.

**Conclusion:** Amyloidosis should be remembered in differential diagnosis of elevated liver enzymes and hepatomegaly.

Key Words: **Amyloidosis; Hepatomegaly.**

## Giriş

Amiloidozis, elektron mikroskopik olarak 7,5-10 mikron çapında dallanmayan fibrillerden oluşan ekstrasellüler birikim ile karakterize bir hastalıktır. X ışını kristalografisi ve infrared spektroskopisi ile tipik kıvrımlı  $\beta$  tabakaları oluşturur. (1,2).

Primer (AL), sekonder (AA) ve herediter olmak üzere üç tipi vardır. Primer amiloidozisde, olguların çoğunda altta yatan bir plazma hücre diskrazisi vardır. AL amiloidozisli olguların bir kısmında ise altta yatan multiple myeloma ya da B hücre diskrazisi olmaksızın amiloid birikimine bağlı klinik görünüm ortaya çıkar. Bu olgularda da klasik olarak primer amiloidozis olarak sınıflandırılır (1). Sekonder amiloidozis, kronik inflamatuvar bir hastalığın komplikasyonu olarak gelişir. Herediter amiloidozis, ailesel özellikler taşıyan farklı organ tutulum paterni gösteren heterojen bir gruptur. Amiloid proteininin birikimi bir organda sınırlıysa lokalize; yada birçok organı etkilemiş ise sistemik olarak sınıflandırılabilir (1,3). Kalp, böbrek, karaciğer ve periferik sinirler primer sistemik amiloidozisin en sık görüldüğü organlardır. Birikim bazen makroskopik olarak da seçilebilen nodüler bir kitle oluşturabilir ya da yalnızca mikroskopik incelemelerde belirlenebilir. Bir otopsi serisinde, primer sistemik amiloidozis te karaciğer tutulumu %70 olarak bulunmuştur, ancak primer hepatik amiloidozis (PHA) nadirdir (4). PHA tanısı alan hastalarda prognoz genellikle kötüdür (5,6). Bu çalışmada, karaciğer biyopsisi ile PHA tanısı alan altı olgunun klinik ve patolojik bulguları, literatür gözden geçirilerek sunulmuştur.

## Hastalar ve Yöntem

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında 1997-2006 yılları arasında karaciğerde amiloidozis tanısı alan altı olgunun biyopsileri, klinik ve laboratuvar bulguları eşliğinde yeniden gözden geçirildi.

Bölümümüze %10'luk formalin içerisinde ulaştırılan karaciğer iğne biyopsileri rutin takip işleminin ardından parafin gömüldü. Tüm olgularda rutin olarak Hematoksilen ve Eozin, Masson trikrom ve gümüş boyası uygulanan kesitler incelendi. Biyopsilerde, normal karaciğer parankimi içerisinde sinüzoidleri dolduran homojen eozinofilik materyal birikimi görülen olgularda amiloidozis düşünülerek hepsi Kongo kırmızısı ile boyandı. Işık mikroskopunda Kongo kırmızısı ile kiremit kırmızısı renginde boyanan, polarize ışık mikroskopunda ışığı çift kırarak elma yeşili refle veren birikimler amiloid olarak kabul edildi. Parafin kesitlere immünohistokimyasal olarak

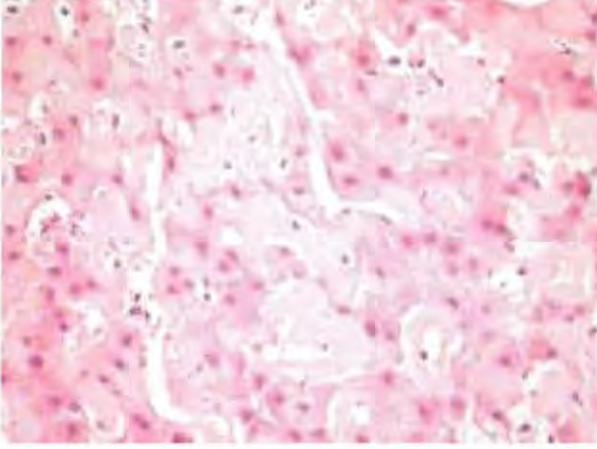
Monoklonal Mouse Anti-Human Amyloid A (Dako, Danimarka), AL amiloid alt grupları için Polyclonal Rabbit Anti-Human Kappa ve Lambda hafif zincir (Dako, Danimarka) uygulandı. Bir olguya karaciğer iğne biyopsisi ile birlikte ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) yapıldı.

## Bulgular

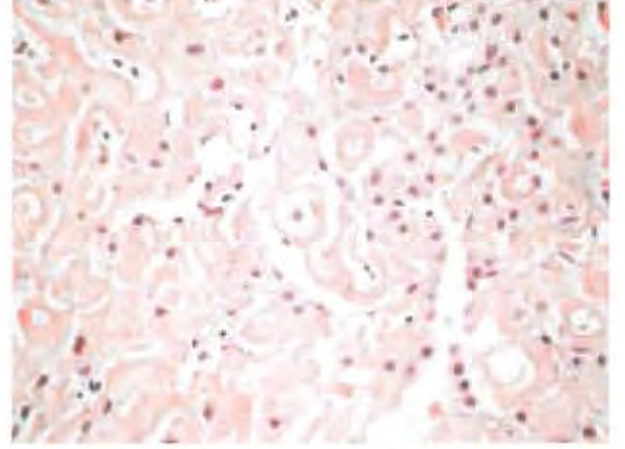
Olguların dördü (%67) erkek, ikisi (%33) kadındı. Ortalama yaş 59,8 ( $\pm 4$ ) idi. Postmortem olarak biyopsi alınan olgunun (Olgu 3) anti-HCV pozitifliği, asiti vardı. Bu olguda biyopsi hepatosellüler karsinom ön tanısı ile alınmıştı. Dört olguda (Olgu 2, Olgu 4, Olgu 5 ve Olgu 6) açıklanamayan hepatomegali, iki olguda (Olgu 5 ve Olgu 6) asit ve sarılık, dört olguda (Olgu 1, Olgu 2, Olgu 4 ve Olgu 6) ise nedeni açıklanamayan karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu (Aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz yüksekliği) vardı (Tablo I).

Olguların tamamında karaciğer biyopsisinde, sinüzoidleri dolduran, hepatositlerin arasının açılmasına neden olan homojen, amorf, eozinofilik görünümde birikim görülmekteydi (Resim 1). İki olguda damar duvarlarında da aynı özellikte birikim görülmüyordu. Yapılan Kongo kırmızısı boyamasında bu alanlar kiremit kırmızısı renkte boyandı (Resim 2) ve polarize ışık altında ışığı kırarak elma yeşili refle verdikleri görüldü. Olguların hiç birinde Anti-Human Amyloid A ile boyanma görülmedi. Dört olguda Lambda hafif zincir ile pozitif boyanma görülürken iki olguda Kappa hafif zincir boyanması izlendi. Olgularda karaciğerde amiloidozis tespit edilmesinden sonra yapılan rektal biyopsilerinde amiloid birikimi tespit edilmedi. Postmortem olgu dışındaki olguların tamamında serum-ıdrar elektroforezi ve tümör markerleri normal değerlerde bulundu. Kemik iliği biyopsisinde myelom ve gammopati ile uyumlu bulgu saptanmadı. Olgularda amiloidozisin sistemik tutulumu belirlenmedi ve primer amiloidozis olarak kabul edildi. Hastalara ait klinik ve patolojik özellikler Tablo I ve Tablo II'de özetlenmiştir.

İİAS yapılan olgudan (Olgu 6) alınan materyalin sitolojik incelemesinde hepatositler arasında geniş alanlarda amorf, May-Grünwald Giemsa ile mavi, Papanicolaou boyası ile oranjofilik materyal bulunduğu izlendi. Yapılan Kongo kırmızısı boyamasında bu materyalin polarize ışığı çift kırarak yeşil refle verdiği görüldü. Hastanın karaciğer iğne biyopsisi tüm bu bulguları desteklemekteydi. Beş olguda ortalama yaşam süresi 3,6 aydı. Olgulardan birinin tanısı postmortem olarak verildi.



**Resim 1.** Sinüzoidleri dolduran homojen, amorf, eozinofilik görünümde amiloid birikimi (HEx400)



**Resim 2.** Kongo kırmızısı ile kiremit kırmızısı renkte boyanan amiloid birikimi (x400)

**Tablo I.** Amiloid birikimi saptanan olguların patolojik özellikleri

	Cins	Yaş	Amiloid sinüzoidal	Amiloid damar duvarı	Birikim	Yaşam süresi (ay)
Olgu 1	E	57	+	+	AL	6
Olgu 2	K	64	+		AL	5
Olgu 3	E	58	+	+	AL	Postmortem
Olgu 4	K	55	+		AL	3
Olgu 5	E	65	+		AL	1
Olgu 6	E	60	+		AL	3

**Tablo II.** Amiloid birikimi saptanan olguların klinik özellikleri ve biyopsi nedenleri

	AST, ALT yüksekliği	Hepatomegali	Karaciğerde kitle şüphesi	Asit	Sarılık
Olgu 1	+				
Olgu 2	+	+			
Olgu 3			+		
Olgu 4	+	+	+		
Olgu 5		+		+	+
Olgu 6	+	+		+	+

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

## Tartışma

Amiloidozis, etiyojisi bilinmeyen yavaş seyirli bir hastalıktır. Tek bir organda lokalize ya da sistemik olabilir. Karaciğer sistemik amiloidoziste sıklıkla tutulmakla birlikte PHA nadirdir. Hepatik tutulumla bağlı klinik bulgular genellikle nonspesifiktir (5,7,8).

Bu çalışmamızda karaciğerde amiloidozis tanısı alan altı olgunun biyopsilerini değerlendirdik. Daha önceki çalışmalara (7) benzer şekilde erkek oranı fazlaydı (%66,6 erkek ve %33,4 kadın). Ortalama görülme yaşı 59,8 idi. Olguların tamamında amiloid birikimi karaciğere sınırlıydı, alta yatan bir plazma hücre diskrazisi yoktu. Olgular PHA olarak kabul edildi.

Daha önceki serilerde PHA'da hepatomegali saptanma oranı %24-34 arasında bildirilmiş olup bu oran karaciğer tutulumu olan sistemik amiloidoziste %80-90 arasında bildirilmektedir (9,10). Hepatomegali PHA'nın nonspesifik bir bulgusu olup Mayo klinik serisinde %81 ile en yaygın saptanan bulgu olmuştur (7). Bizim olgularımızın da dördünde hepatomegali saptanmış ve %67 ile en sık saptanan klinik bulgu olmuştur.

Primer hepatik amiloidozisli hastalarda, hastalık hızla seyrettiği ve hastalar kısa süre içerisinde kaybedildiği için bu hastalarda spider anjiyom, palmar eritem gibi kronik karaciğer hastalıklarında görülen bulgular nadirdir (7,9,10). Asit ise Janes ve ark.nın çalışmasında (11) % 20 oranında bildirilirken Park ve ark. nın (7) serisinde %42 oranında görülmüştür. Bizim olgularımızın ise üçünde (%50) asit vardı. ALT ve AST konsantrasyonu bu vakalarda sıklıkla yüksek olup genellikle klinik bulgularla uyumsuz oranda yükseklik gösterir (5). Park ve ark. nın serisinde (7) ALT olguların % 86'sında, AST ise olguların %37'sinde yüksekti. Bizim olgularımızın %67'sinde ALT ve AST yüksekliği vardı.

Olguların ikisinde (%33) radyolojik görüntülemelerde karaciğerde yer kaplayan kitle tespit edilmesi üzerine biyopsi yapılmıştı. Diğer olgularda ise hepatomegali, karaciğer enzim yüksekliği, asit ve sarılık bulguları vardı. Literatürde intrahepatik kolestaz (12) ve fulminant hepatit (13) nedeniyle başvuran primer hepatik amiloidozisli vakalar bildirilmiştir. Açıklanamayan hepatomegali ve enzim yüksekliği olan hastalarda hepatik amiloidozis ayırıcı tanıda akla getirilmelidir.

Karaciğerde amiloid birikimi öncelikle Disse mesafesinden başlar. İlerleyerek komşu parankim hücreleri ve

sinüzoidlere baskı yapar. Hepatositlerde atrofiye neden olarak zamanla karaciğer parankim hücrelerinin yerini alır. Damar duvarlarında görülebilir (1,2). Nadir olarak Kuppfer hücreleri ve hepatositler içerisinde globuler olarak amiloid birikimi olan vakalar bildirilmiştir. Globuler amiloid birikiminin erken evre ya da hafif formlarda olabileceği belirtilmiştir (14). Sistemik amiloidozis düşünülen hastalarda böbrek, gingiva, rektum en sık biyopsi alınan organ ve dokulardır. Kemik iliği aspirasyonu ve abdominal yağ aspirasyonunun Kongo kırmızısı ile boyanması da tanıya yardımcı diğer yöntemlerdir (2,3).

Looi ve ark. (15) morfolojik olarak karaciğer infiltrasyon paterninin sistemik AA ve AL amiloid ayırımına yardımcı olabileceğini belirtmişlerse de, diğer çalışmalarda primer ve sekonder amiloidozis formları ve amiloidin farklı biyokimyasal tiplerini ayırt eden spesifik histopatolojik görünüm olmadığını belirtmişlerdir (4,16,17). Ayırıcı tanı immünohistokimyasal yöntemler, klinik ve laboratuvar bulguların yardımı ile olabilir. Rutin histolojik incelemeler ile birikim erken dönemlerde tespit edilemeyebilir. Amiloidozis tanısı için dokunun Kongo kırmızısı ile boyanıp polarize ışıkta çift kırma özelliğinin görülmesi altın standarttır. İmmünohistokimyasal yöntemlerle depolanan amiloid fibrilinin (AI, AF, AA vb.) alt tipi tespit edilebilir (1,2,17).

Primer hepatik amiloidozisli hastalarda ortalama yaşam süresi dokuz ay olarak bildirilmiştir (6). Mayo klinik serisinde (7) ortalama yaşam süresi 8.5 ay olarak bildirilmiş olup bu süre bizim hastalarımızda 3,6 ay ile çok daha kısaydı. Bir olgu ise postmortem biyopsi ile tanı aldı. Bunun nedeni, olgularda karaciğer fonksiyonlarının karaciğerde ciddi bir tutulum olana kadar genellikle korunması nedeniyle olguların hastaneye geç başvurması, nonspesifik bulgu ve şikayetler ile kliniğe başvuran hastalarda ülkemizde nispeten daha sık görülen diğer etiyojilerin öncelikle düşünülmesi olabilir.

Sonuç olarak, PHA hepatomegali ve karaciğer fonksiyon testlerinin bozulmasına sebep olan nadir bir durum olmakla birlikte bu tip nonspesifik bulguları olan hastalarda akla getirilmesi gereken bir durumdur. Bu tür olgulardan alınan biyopsilerde mikroskopik olarak sinüzoidal ya da globüler madde birikimleri görüldüğünde Kongo kırmızısı yapılması amiloidozis tanısının erken dönemde verilmesine yardımcı olabilir.

**Kaynaklar**

1. Abbas AK. Diseases of immunity. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders Company; 2004. p. 258-264.
2. Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med* 2004; 255: 159-178.
3. Merrimen JL, Alkhudair WK, Gupta R. Localized amyloidosis of the urinary tract: case series of nine patients. *Urology* 2006; 67: 904-909.
4. Buck FS, Koss MN. Hepatic amyloidosis: morphologic differences between systemic AL and AA types. *Hum Pathol* 1991;22:904-907.
5. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis: Clinical appraisal in 77 patients. *Hepatology* 1997; 25: 118-121.
6. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (primary [AL], immunoglobulin light chain): The natural history in 80 patients. *Am J Med* 1988; 85: 73-80.
7. Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 291-298.
8. Kim SH, Han JK, Lee KH, et al. Abdominal amyloidosis: spectrum of radiological findings. *Clin Radiol* 2003; 58: 610-620.
9. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: Clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32: 45-59.
10. Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL): Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 665-683.
11. Janes CH, Lindor KD. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy. *Ann Intern Med*. 1993;118:96-98.
12. Kitamura Y, Yokomori H. Hepatic amyloidosis manifesting severe intrahepatic cholestasis. *Intern Med* 2005; 44: 675-676.
13. Koklu S, Odemis B, Cengiz C, Yuksel O, Uskudar O, Turhan N. Fulminant hepatic failure due to secondary amyloidosis. *Dig Liver Dis* 2006; 38:208-210.
14. Agaram N, Shia J, Klimstra DS, et al. Globular hepatic amyloid: a diagnostic peculiarity that bears clinical significance. *Hum Pathol* 2005; 36: 845-849.
15. Looi LM, Sumithran E. Morphologic differences in the pattern of liver infiltration between systemic AL and AA amyloidosis. *Hum Pathol* 1988; 19: 732-735.
16. Chopra S, Rubinow A, Koff RS, Cohen AS. Hepatic amyloidosis. A histopathologic analysis of primary (AL) and secondary (AA) forms. *Am J Pathol* 1984; 115: 186-193.
17. Şen S, Ertan Y, Başdemir G. Renal amiloid birikiminin tayininde Kongo kırmızısı flöresansı. *Türk Patoloji Dergisi* 2002; 17: 28-33.