

## ROMATOİD ARTRİT VE SEKONDER AMİLOİDOZ BERABERLİĞİNİN GENETİK YÖNÜ

(Anne ve kızından oluşan iki olgu nedeniyle)

Nurgen Düzgün\*

Murat Duman\*\*

Güner Tokgöz\*\*\*

Haluk Koç\*\*\*\*

Romatoid artrit (RA) pratikte görülen kronik artropatilerin en sık sebeplerinden birisidir. Genel populasyonda % 3'e varan sıklıkta görülebilmekte ve çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır.

Hastalığın etyolojisi bilinmemektedir. Patogenezinde çeşitli immü-  
nolojik bozuklukların varlığı saptanmıştır. Genellikle klinik tabloyu el ve ayak eklemlerinin simetrik poliartriti oluşturur. Yorgunluk, ateş, terleme, kilo kaybı, ekstremitelerde parasteziler ve eklemlerin sabah sertliği erken belirtiler arasındadır. Klinik tanı için küçük ek-  
lemlerin kronik seyirli, simetrik lokalizasyonlu, alevlenme ve remis-  
yonlarla seyreden kronik poliartriti gereklidir. Bilindiği gibi RA'de cilt  
altı nodüller, dalak ve lenf bezlerinde büyüme, plörezi, pnömoni, pe-  
rikardit, skleritis gibi eklem dışı belirtiler de bulunabilir (1,2).

Servisimizde RA tanısı ile iki olgu yatırıldı. Bunlardan biri anne,  
diğeri ise kızı idi. Bu hastalarda ayrıca nefrotik sendrom tesbit edile-  
rek yapılan biyopsiyle renal amiloidoz varlığı saptanmıştır. Bu göz-  
lem nedeniyle RA ve sekonder amiloidoz beraberliğinde genetik bir  
ilişki söz konusu olabilir mi? sorusu aklımıza gelmiştir. Bu soruya  
yaklaşım sağlayabilme umudu ile hastalarımızın HLA (Human  
Leucocyte Antigen) ve karyogramlarını inceledik. Bu vesile ile RA ve  
amiloidozun beraber görüldüğü olgularda genetik bir ilişki olabilece-  
ğini tartışmak ve dikkati bu noktaya çekmek istedik.

\* A.Ü. Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı Uzmanı

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı Doçenti

\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı Başkanı

\*\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Araştırma Görevlisi

## VAKA I :

N.Ç. 45 yaşında kadın hasta, Protokol No. 1725/32247

Yakınması : Baş ağrısı, bulanık görme, bacaklarında şişme.

Öyküsü : 25 yıl önce el ve ayak eklemlerinde ağrı ve şişme olmuş. Kullandığı ilaçlar ile yakınmaları kısmen hafiflemiş ve zaman zaman da artmalar göstermiş. 7 yıldan beri görme bozukluğu, ışıktan rahatsız olma, 3 yıldan beri de kan basıncı yüksekliği şikayetleri ile ismini bilmediği ilaçlar kullanan hasta son günlerde bacaklarında şişme olduğunu farkederek kliniğimize müracaat etmiştir.

Öz geçmişi : Romatizmal şikayetler ve kan basıncı yüksekliği dışında başka bir rahatsızlık tanımlamıyor.

Soy Geçmişi : Anne ve babasının ölüm nedenini bilmiyor. 5 kardeşi var, bir çocuğu var RA'li. Başka çocuğu olmamış.

Fizik Muayene Bulguları :

Kan Basıncı : 215/100 mmHg, nabız : 88/dk, düzenli, Cilt soluk görünümdeydi. Gözde keratokonjunktivitis sikka saptandı. Kalpde apikal 3/6 pansistolik, koltuk altına yayılma özelliği gösteren sufl mevcuttu.

Eklem Bulguları : Metakarpo-falangiyal ve proksimal inter-falangiyal eklemlerde deformite, hareket kısıtlılığı, belirgin ulnar deviasyon ve tenar kas atrofisi, metatarso-falangiyal ve ayak bilek eklemlerinde deformite, bilateral tibiyal gode bırakan + + + ödem mevcuttu.

## VAKA 2 :

Ş.Ç. 24 yaşında, ev kızı, protokol no : 722/32249.

Yakınması : Ellerinde, ayaklarında ve yüzünde şişme.

Öyküsü : 6 yıl önce diz, dirsek, el ve ayak eklemlerinde ağrı ve şişlik tanımlayan hasta aspirin tedavisinden yarar görmüş ve halen aspirini günde 2 gr olarak kullanıyormuş. Son 5-6 aydan beri yüzünde ve bacaklarında şişme olduğundan yakınmaktadır. Öz geçmişinde başka bir hastalık tanımlamıyor.

Soygeçmişi : Anne RA'li, baba sağlıklı, kardeşleri mevcut değil. Annesinin ve babasının ailesinde kayda değer bir özellik yok.

## Fizik Muayene Bulguları :

Kan Basıncı : 140/100 mmHg, nabız : 108/dk, cilt ve mukozalar soluk görünümdeydi. Kalp muayenesinde takikardi dışında bir patoloji saptanmadı. Solunum sistemi ve abdomen muayenesi normal bulundu. Ekstremitte bulguları : Simetrik olarak el bilek, metakarpo-falangiyal ve proksimal inter-falangiyal eklemlerde şişlik, diz, ayak bilek ve metatarso-falangiyal eklemlerde bilateral şişlik ve hareket kısıtlılığı tibiyal gode bırakan ödem mevcuttu. Laboratuvar sonuçları Tablo : 1,2,3,4,5,6'da gösterilmiştir.

Tablo : 1

	Eritrosit (mm <sup>3</sup> )	Hemoglobin (%)	Lökosit (mm <sup>3</sup> )	Sedimentasyon (mm/saat)
Vaka 1	2.880.000	55	3400	108
Vaka 2	3.820.000	75	4400	110

Tablo : 2

	Üre (% mg)	Serum kreatinin (% mg)	Total Kolesterol (% mg)	Proteinüri (gr/lt)	Renal Histopatoloji
Vaka 1	32	1.1	300	5	Amiloidoz
Vaka 2	24	0.8	340	2	Amiloidoz

Tablo : 3

	Protein elektroforezi				
	Albumin (%)	Alfa-1 (%)	Alfa-2 (%)	Beta (%)	Gamma %
Vaka 1	25	1	20	19.7	29.9
Vaka 2	26.5	5.3	19.2	14.6	33.7

Tablo : 4

	Serum immünglobulinler (% mg)			Serum kompleman (% mg)		
	IgA	IgM	IgG	C3	C4	C3 aktivator
Vaka 1	560	290	1700	47	42	26.3
Vaka 2	540	410	1980	85	37	—

Tablo : 5

	CRP	Lateks	ANA	Kriyoglobulinemi	E-rozet (%)	PPD (mm/72saat)
Vaka 1	+	+	—	—	50	—
Vaka 2	+	+	—	+	36	5

Tablo : 6

	HL-A				Genetik Analiz
Vaka 1	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	B <sub>17</sub>	B <sub>w4</sub>	Otozomal dominant geçiş örneği düşündürmekte
Vaka 2	A <sub>1</sub>	A <sub>3</sub>	B <sub>17</sub>	B <sub>w4</sub>	Otozomal dominant geçiş örneği düşündürmekte

## TARTIŞMA

RA'de ailevi bir predispozisyonun araştırılması amacı ile birçok çalışmalar yapılmaktadır (6,9,10,11,12,14).

1963 yılında Wolf ve ark. (14) RA'li bir ailenin dört jenerasyonunda mezaşimal doku değişiklikleri saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu ailenin birinci jenerasyonunda, anne ve babada RA, ikinci jenerasyonda; sistemik lupus eritematozis ve idiyopatik trombositopenik purpura (İTP), üçüncü jenerasyonda; İTP ve Hodgkin hastalığı, dördüncü jenerasyonda ise lenfadenopati ve hipogammaglobulinemi rapor edilmiştir. Bu örneklerde monoklonal başlıyan bir mezaşimal doku hastalığı, ileri jenerasyonlarda bu dokunun bulunduğu diğer sistemlerde poliklonal sendromlara yol açabilmektedir.

Stecher (12) yaptığı çalışmasında RA'li hastaların yakın akrabaları arasında hastalığın % 3.1 oranında bulunduğunu, buna karşılık 485 kişilik kontrol grubunda bu oranın % 0.58 olduğunu saptamıştır.

Lawrence (6) ise RA'li hastaların birinci derecede akrabaları arasında hastalığın 4 kez daha sık olduğunu bildirmektedir.

RA'de bu aile ilişkileri genetik bir etkenin var olabileceğini ve HL-A sistemi ile bir bağlantının bulunabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalar ile de RA'in HL-A Dw4 ve bununla ilgili olan HL-A DRw4 ile sık olarak birlikte bulunduğu gösterilmiştir (2,9,10,11).

Çalışmamızı teşkil eden RA'li anne ve kızında HL-A A ve B lokuslarına ait üç HL-A antijeninin ortak olduğunu (AI, B17, Bw4) saptadık. HL-A D ve DR lokusuna ait antijenleri çalışma olanağı bulamadığımızdan bu grup antijenlerin hastalarımızdaki durumunu bilemiyoruz. Yapılan böbrek biyopsisinin histopatolojik sonucu her iki olguda da böbrekte amiloid birikimini gösteriyordu.

RA'de amiloid oluşumu gerek biyopsi gerekse otopsi çalışmaları ile % 5.2 ile % 60 arasında farklı sıklıklarda rapor edilmiştir (4,7,13).

RA ve sekonder amiloidoz arasında genetik bir ilişkinin varlığı hakkında herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Her RA olgusunda amiloidoz görülmeyişi özel bir dispozisyonun varlığını düşündürmektedir. Farelerde yapılan çalışmalarda amiloid gelişmesinde genetik faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir (8).

İnsanlarda amiloidozda genetik geçişin varlığı ailevi akdeniz hummalı hastalarda bilinmektedir (3). Hem RA'de hem de amiloidozda ailevi bir hikaye olduğu açıktır. Çalışmamızdaki bir ailenin iki bireyinde RA ve buna sekonder amiloidoz gelişmesi iki olasılığı düşündürmüştür. Bunlardan birincisi, RA ve sekonder amiloidoz aynı genetik zeminde mi? oluşmaktadır. İkincisi ise anne ve kızında bu iki hastalığın bir arada olması bir rastlantı mıydı? Birinci olasılığa göre RA ve sekonder amiloidozlu olgularda daha ileri genetik çalışmaların gerekli olduğunu düşünüyoruz.

## SUMMARY

**Is there any genetic relation between rheumatoid arthritis and secondary amyloidosis?**

In this report two patients have been presented. They were mother and her daughter. They had rheumatoid arthritis and secondary amyloidosis. We discussed genetic relation between rheumatoid arthritis and secondary amyloidosis.

## KAYNAKLAR

1. Berkow, R., Talbott, J.H : Rheumatoid arthritis. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 1982.
2. Christian, C.L : Rheumatoid Arthritis. In Text Book of Internal Medicine. Edt : Wyngaarden, J.B., Smith, L.H. p : 1845, 1982.
3. Franklin, E.C : The Amyloid Disease. In Text Book of Internal Medicine. Edt : Wyngaarden, J.B., Smith, L.H. p : 1906, 1982.

4. Husby, G : Amyloidosisin rheumatoid arthritis. Ann. Clin. Research. 7 : 154, 1982.
5. Ignaczak, T.F : Amyloidosis In Text Book of Rheumatology. Edt : Kelley, W.N. Harris, E.D., Ruddy, S., Sledge, C.B. p : 1511, 1982.
6. Lawrence, J.S. : Rheumatoid arthritis - nature or nurture. Ann. Rheum. Dis. 29 : 357, 1970.
7. Lender, M., Wölf, E. : Incidence of amyloidosis in rheumatoid arthritis. Some clinical observations. Scand. J. Rheumatol. I : 109, 1972.
8. Mc Adam, K.P.W.J., Sipe, J.D. : Murine model for human secondary amyloidosis Genetic variability of the acute phase serum protein SAA response to endotoxins and casein. J. Exp. Med. 144 : 1121, 1976.
9. Mc Mcihael, A.J., Sasazubi, T., Mc, Devitt, H.O., Payne, R.O. : Increased frequency HLA C3 and HLA-Dw4 in rheumatoid arthritis. Arch. Rheum. 20 : 1037, 1977.
10. Stastny, P : Association of the B cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. New. Eng. J. Med. 298 :869, 1978.
11. Stastny, P : Mixed lymphocyte cultures in rheumatoid arthritis. J. Clin. Invest. 57 : 1148, 1976.
12. Stecher, R.M. Heredity of the joint disease. Acta Genet. 7 : 141, 1957.
13. Tokgöz, G., Düzgün, N., Duman, M., Tutkak, H. Romatoid arthritis nefropatisi. Ankara Tıp Bül. 4 (1) : 313, 1982.
14. Wolf, J.K., Gocken, M., Good, R.A. : Heredofamilial disease of the mesenchymal tissues. Clinical and laboratory study of one family. 61 : 230, 1963.