

SEKONDER AMİLOİDOZİSLE SEYREDEN BİR BEHÇET OLGUSU

Birsel Kavaklı¹, Can Dolapçioğlu², Semra Aktaş³, Koray Tuncer², Eren Gürkan³,
Dilek Yavuzer⁴, Ali Yayla⁵, Nimet Karadayı⁶

Behçet sendromu, etiolojisi bilinmeyen, sistemik vaskülitte seyreden bir hastalıktır. Sekonder amiloidozis, nadir rastlanan bir bulgudur. Burada, nefrotik sendrom ile başlayan, Behçet tanısı almış hastamızda böbrek biyopsisi ile sekonder amiloidozis saptanmış ve nadir rastlanan bir olgu olması nedeniyle literatür gözden geçirilmiştir.

BEHÇET'S DISEASE WITH AMILOIDOSIS AND NEPHROTIC SYNDROM

Behçet's Disease is one of the systemic vasculitis which has an unknown etiology. Secondary Amiloidosis is a rare complication of Behçet's syndrome. In this article, we discussed a patient, who was accepted in the hospital as a nephrotic syndrome after detailed investigations diagnosed as a Behçet's syndrome. In that patient, we determined secondary amiloidosis by kidney biopsy. Being a very rare association, we also looked over the literature.

Behçet sendromu, hafif deri yakınmalarından ağır nörolojik bozukluğa ve büyük damar vaskülitini sonucu arter anevrizmaları ve trombozlara sebep olabilen, etiolojisi bilinmeyen sistemik bir vaskülitir (5). Patogenezinde, Herpes Simpleks Tip I ve bazı streptokok türleri gibi infeksiyöz ajanlarla tetiklenen immunolojik bozukluklar sorumlu tutulmaktadır. Vasküler tutulum nedeniyle endotel patolojisi ve koagülasyon bozuklukları da araştırılmıştır. Endotelden prostasiklin salgılamında defekt olduğu, fibrinolitik aktivitenin bozulduğu, serum endotelin, ve FVIII Ag düzeylerinde artışla birlikte anti-endotelial antikorların mevcut olduğu gösterilmiştir (9).

Hastalık genellikle 20-40 yaş arasında başlar. Erkek/kadın oranı eşittir. Ancak erkeklerde daha şiddetli seyredir. Ülkemizde yapılan iki saha çalışmasında erişkinlerde hastalık prevalansı 8/10.000 ve 37/10.000 olarak hesaplanmıştır (9). Hastalığın HLA B51 pozitif kişilerde daha ağır seyrettiği bildirilmektedir (8).

Behçet sendromunda görülen klinik bulgular Tablo I'de özetlenmiştir. 1990 yılında, Uluslararası Çalışma Grubu'nun tanımladığı klasifikasyon kriterlerine göre tekrarlayan ağız ülserlerinin bulunması ön koşulu vardır. Bu klinik bulgular sıklıkla görülmekte, ancak böbrek tutulumu ve amiloidoz nadiren bildirilmektedir. Olgumuz, nadir görülmesi nedeniyle literatür bilgileri ışığında değerlendirilecektir.

Olgu: F.K., 47 yaşında, erkek, Aksaray'da oturmakta ve çiftçilikle uğraşmakta.

Polikliniğimize müracaatında tüm vücudunda şişlikten yakınmakta idi. 1994 yılı Ocak ayında ayaklarda başlayan şişliğin, giderek tüm vücuda yayıldığını ifade eden hasta Aksaray Devlet Hastanesine müracaat ederek nefrotik sendrom tanısı almış, hospitalize edilerek albumin replasmanı yapılmış. Ödemlerinin azalması üzerine taburcu edilen hasta yakınmalarının kısa bir süre sonra tekrarlaması üzerine polikliniğimize müracaatla tetkik ve tedavi edilmek üzere yatırıldı.

Öz geçmişinde çocukluğundan itibaren, ayda bir veya birkaç kez tekrarlayan büyük ve ağrılı ağız ülserleri olduğunu, 1982 yılında sol gözünün görmemesi yakınmasıyla başvurduğu Ankara Üniversitesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Behçet hastalığı tanısı konarak, operasyon yapıldığını ifade etti. 1974 tarihinde geçirdiği appendektomi hakkında geniş bir öykü alınmadı. Kötü alışkanlığı olmayan hastanın soy geçmişinde kayda değer bir özellik saptanmadı.

Fizik muayenede: Bilinç açık, genel durum iyi. KB: 90/60 mmHg, nabız sayısı: 72/dakika, düzenli. Sol göz enükle. Kalp ve solunum sistemi muayenesi normal. Organomegali saptanmadı. Bacaklarda ve sakral bölgede yumuşak ödem mevcut. Yüzde ve sakral bölgede, seyrek akneiform lezyonlar mevcut.

Laboratuvar bulguları: Hemogram normal sınırlarda. Eritrosit çökme hızı: 120-140 mm/0.5-1 saat. ASO titraji normal, C-reaktif protein: +++, RF: negatif. Tam idrar analizinde: dansite 1020, pH 6.0, albuminüri mevcut. İdrar sedimentinde 2-3 lökosit, nadir granüler silender görüldü. 24 saatlik idrarda aralıklarla 10.0 gr/gün, 15.0 gr/gün ve 15.5 gr/gün proteinüri saptandı. Serum total protein: 3.7 gr/L,

Tablo I. Behçet sendromunda klinik bulgular

Lezyon	Sıklık(%)
Aftöz ülserasyonlar	97-100
Genital ülserler	80-90
Deri lezyonları	80
Göz tutulumu	50
Eklem tutulumu	50
Tromboflebit	25
Nörolojik tutulum	5
Gastrointestinal tutulum	0-25

¹ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Şef yardımcısı

² Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Başasistanı

³ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Asistanı

⁴ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Başasistanı

⁵ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Şefi

⁶ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Şefi

albümin: 1.7 gr/L, globulin: 2.0 gr/L idi. Total kolesterol: 396 mg/dl, trigliserid: 763 mg/dl, HDL kolesterol: 73 mg/dl idi. Serum kalsiyum: 7.43 mg/dl, düzeltilmiş serum kalsiyum: 9.27 mg/dl, ürik asit: 5.5 mg/dl idi. Diğer biyokimya tetkikleri normal sınırlarda idi.

Hastanın antesedanında Behçet hastalığı olması, halen klinik ve laboratuvar bulgularında nefrotik sendrom kriterlerinin saptanması üzerine böbrek biyopsisi yapılarak, etiolojinin aydınlatılmasının doğru olacağı düşünüldü. Direk üriner sistem grafisi ve renal USG yapıldı. Her iki yöntemle, bilateral olarak böbreklerin normal boyutlarının üstünde olduğu, taş, tümör, anomali olmadığı saptandı. Hastanın koagülasyon testleri de yapılarak biopsi için bir kontrendikasyon olmadığına karar verildi. Hastanın rızası alındıktan sonra, loin pozisyonunda USG eşliğinde, böbrek biyopsisi yapıldı.

Patoloji Raporu (prot. no: 39920095, 2.8.1995) : Makroskopik bulgular: 1cm ve 0.2 cm uzunluğunda, 0.1 cm çapında iki adet doku parçası.

Mikroskopik bulgular: Parafin bloklara yapılan kesitlere hematoksilen-eosin, PAS, PAS-M, kristal viole kongo kırmızısı boyaları yapıp ışık mikroskopunda incelendi. Kesitlerde ortalama yedi adet glomerül mevcut olup, dört tanesinin hemen tamamında, diğer glomerüllerin bazal membranlarında ve mezangiumlarında PAS negatif, kristal viole ve kongo red pozitif eozinofilik amorf bir materyel biriktiği izlenmektedir. Aynı materyele damar duvarlarında da rastlanmaktadır. İnterstisyumda fokal lenfosit infiltrasyonu, bazı tubuluslar içinde hyalen silenderler mevcuttur.

Patolojik tanı: Amiloid nefroz.

TARTIŞMA

Patolojik tanının ışığında, olgu yeniden gözden geçirildi. Literatürde Behçet hastalığına bağlı amiloidozis olguları tarandı. Chajek ve arkadaşlarının 34 olguluk serilerinde renal tutulum görülmediği bildirilmektedir (1). Werlen D. ve arkadaşları, 29 yaşında Türk erkek hastada renal ven trombozuna bağlı AA tip renal amiloidozis saptadıklarını, olgunun böbrek yetmezliğinden öldüğünü yayınlamışlardır (6). Hastanemizin Patoloji Bölümü'nün çeşitli etiolojilerle toplanan 131 olguluk böbrek biyopsi serisinde 21 amiloidozis saptandığı, bunlardan hiçbirinin Behçet hastası olmadığı ve ayrıca bu seride Behçet hastalığı ön tanısı ile böbrek patolojisi düşünülmeyişi belirtilmektedir.

Tablo II. Uluslararası Çalışma Grubu Behçet sendromu klasifikasyon kriterleri (2)

1. Tekrarlayan aftlar ve aşağıdakilerden en az iki bulgu
2. Genital ülser
3. Göz lezyonları
4. Deri lezyonları (Eritema nodozum, papilopüstüller ve ya psödofolikülit, erişkinlerde akneiform nodüller)
5. Pozitif paterji testi.

Bu kriterler, bulgular klinik hastalıklarla açıklanamadığında uygulanır.

Olgumuzun 1982 yılında almış olduğu Behçet hastalığı tanısı ve halen nefrotik sendrom bulguları mevcuttu. Hastamızda, uluslararası Behçet sendromu klasifikasyon kriterlerinden (Tablo II) tekrarlayan aftlar yoktu. Hasta, göz operasyonu geçirdikten sonra aftlarının tekrarlamadığını ifade etmekteydi. Bunun sebebinin hastanın yaşının ilerlemesinin olabileceği düşünüldü. Çünkü, yaş ilerledikçe remisyonların uzadığı ve nüks şiddetinin azaldığı bilinmektedir. Literatürde, SLE'da olduğu gibi gelişen nefropatinin, ekstrarenal dokulardaki immunolojik yanıtların azalmasına sebep olabileceğine ait bir veriye rastlamadık. Genital ülser yoktu. Göz bulgusu olup olmadığının tesbiti için yapılan göz konsültasyonunda, sağta posterior sineji olduğu, bunun üveit sekeli olabileceği ve solda fitizis bulbi olduğu, hastanın üç ayda bir kontrol edilmesi gerektiği vurgulandı. Hastamızda Behçet hastalığı cilt lezyonlarından olan eritema nodozum yoktu. Ancak seyrek psödofolikülit mevcuttu. Yaptığımız Paterji testi, 48 saatte negatif sonuç vermişti. Hastamızın 1994 yılında geçirdiği apendektominin etiolojisi hakkında elimizde kesin bir rapor yoktu. Bunun gastrointestinal tutulumuna ait olup olmadığı hakkında bir karara varılamadı. Diğer sistemlerde Behçet tutulumuna ait şüpheli bir durum saptanmadı. Pahalı yöntemler olması nedeniyle hastamızın doku tipini saptayamadık.

Behçet sendromunda, tanı koydurucu sensitif ve spesifik bir laboratuvar bulgusu olmadığı bilinmektedir. Sedimantasyon ve CRP yüksekliği, her zaman hastalık aktivitesine paralel değildir. Tedavide rehber alınabilecek bir kriter olarak son zamanlarda serum C9 aktivitesi üzerinde durulmaktadır (3). Bizim hastamızda C9 aktivitesi normalden yüksek olarak saptandı.

Behçet hastalığının etiolojisi bilinmediğinden, spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavideki ana prensip, organlarda gelişebilecek kalıcı yapısal hasarları önlemeye çalışmaktır. Bu amaçla, en yaygın kullanılan ilaç kolşisin (7). Ancak, kolşisinin sadece artralji ve cilt lezyonlarında plaseboya üstün olduğu bildirilmektedir. Göz tutulumu olan olgularda, temel ilaçlar immünoşüpressiflerdir. Burada amaç,

Tablo III. Behçet sendromunda tedavi ilkeleri

Aft ve genital ülser: lokal tedavi, şiddetli ise azatiyoprin / 2.5 mg / kg, talidomid

Eritema nodozum kolşisin (3 x 0.5 mg), azatiyoprin

Artrit: Akut analjezik, anti-inflamatuvar

Kronik interferon, azatiyoprin, sulfosalazin

Ön Üveit: Lokal midriyatikler

Arka Üveit: Sessiz ise izle, sık atak varsa azatiyoprin

Retina tutulumu ve hızlı seyir Siklosporin (5 mg/kg) + azatiyoprin

Tromboflebit: Aspirin 250 mg

Ağır (arter anevrizması ve büyük ven tıkanmaları): Siklofosamid 2.5 mg/kg/gün oral veya 1 gr IV bolus / ay, steroidle birlikte

Nörolojik: İmmünoşüpressif ve steroid

görme keskinliğinin korunması ve atakların önlenmesidir. Ön üveitte, irisin lense yapışarak görme kaybı yapmasını engellemek için lokal miyotikler son derece önemlidir. Arka üveit, sessiz gidişli ise izlenir. Eğer görmeyi tehdit eden sık tekrarlayan üveit atakları olursa azatiyoprin verilir. Retina tutulumu varsa ve hızlı seyirli ise ilk tercih siklosporin A olmalıdır (4). Siklosporin A, bu amaçla en sık kullanılan ilaç konumunda olmasına rağmen, hastamızda böbrek tutulumu olması dolayısı ile tercih edilmedi. Ayrıca, hastamızda, göz bulguları sekel durumunda idi ve sol göz operasyonla çıkarılmıştı. Behçet hastalığında tavsiye edilen diğer tedavi seçenekleri Tablo III'de gösterilmiştir.

Literatürde Renal amiloidozis'le kombine Behçet hastalığı olgusunun ilk kez İsviçre'de bildirildiğine rastladık. Fransa'dan Werlen D ve arkadaşları, 1995 yılında, 29 yaşında, 12 yıldan beri Behçet tanısı almış, bir Türk erkek hastada AA tipi sekonder böbrek amiloidozisi bildirmişlerdir. Olgunun böbrek yetmezliği ile exitus olduğunu kaydetmektedirler (6).

Hastamıza kolşisin tablet 2x1, siklofosfamid 2.5 mg/kg, aspirin 100 mg/gün, dipridamol 75 mg x 3 başlandı. Diüretik, human albümin replasmanı ile semptomatik düzelme sağlandı. Üç aylık aralarla kontrol edilmek üzere taburcu edildi.

KAYNAKLAR

1. Chajec T, Fainaru M. Behçet's disease. Report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine* 54:179-96,1975.
2. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 335:1070-80,1990.
3. Müftüoğlu A, Yazıcı H, Yurdakul S, et al. Behçet's disease: Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to disease activity. *Int J Dermatol* 25:235-9,1986.
4. Özyazgan Y, Yurdakul S, Yazıcı H, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol* 76: 241-3,1992.
5. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, et al. Behçet's disease (Behçet's syndrome). *Semin Arthritis Rheum* 8:223-7,1979.
6. Werlen D, Guelpa G, Robert D. Behçet's disease and renal amiloidosis. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2;84(18): 533-6,1995.
7. Wolach B, Gotfried M, Jedeikin A, et al. Colchicine analogues: effect on amyloidogenesis in a murine model and, in vitro, on polymorphonuclear leucocytes. *Eur J Clin Invest* 22(9):639-4,1992.
8. Yazıcı H, Akokan G, Yalçın B. The high prevalence of HLA B5 in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 30:259-61,1977.
9. Yurdakul S, Günaydın İ, Tüzün Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 15:820-2,1981.