

Behçet Hastalığında Yaygın Vasküler Tutulum ve Fatal Seyir

Wide Spread Vascular Involvement and Fatal Course in Behçet's Disease: Case Report

Dr. Murat YEŞİL,^a
Dr. Erdiñç ARIKAN,^a
Dr. Selim EKİNCİ,^a
Dr. Nursen POSTACI,^a
Dr. Figen TARHAN,^b
Dr. Meral KAYIKCIOĞLU,^c
Dr. Serdar BAYATA^a

^a1. Kardiyoloji Kliniđi,
^bRomatoloji Kliniđi,
İzmir Atatürk Eđitim ve
Arařtırma Hastanesi,
^cKardiyoloji AD,
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir

Geliř Tarihi/Received: 15.06.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 22.10.2008

Yazıřma Adresi/Correspondence:
Dr. Erdiñç ARIKAN
İzmir Atatürk Eđitim ve
Arařtırma Hastanesi,
1. Kardiyoloji Kliniđi, İzmir
TÜRKİYE/TURKEY
arikanmd@hotmail.com

ÖZET Behçet hastalığı, kronik multisistem bir vaskülitir. Arteriyel tutulum ve miyokard infarktüsü nadirdir. Venöz oklüzyon daha sık görülür ve arteriyel tutulumla oranla daha iyi prognozludur. Defektif fibrinolizis, endotel hasarı ve disfonksiyonu ve reolojik değişiklikler nedeniyle Behçet hastalarında koagülasyon bozukluklarına rastlanabilmektedir. Bu raporda ilk olarak psödötümör cerebri, ardından akut ön yüz miyokard infarktüsü ve ardından koroner by pass operasyonu geçiren 28 yaşında bir kadın hasta sunulmuştur. Operasyondan sonra hastada inferior vena cavanın, hepatic venlerin total oklüzyonu (Budd-Chiari sendromu), aksiller venlerin total oklüzyonu ve alt ekstremitelerin parsiyel oklüzyonu gelişti. Hasta tıbbi tedaviye rağmen nöro-Behçet tablosu gelişmesini takiben kaybedildi. Bu olgu bağlamında Behçet hastalığında multisistem tutulum ve hızlı ilerleme literatür ışığında tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Behçet sendromu; miyokard infarktüsü; psödötümör serebri; Budd-Chiari sendromu; venöz tromboz

ABSTRACT Behçet's disease is a chronic, multisystem vasculitis. Arterial involvement is relatively rare. We report here a 28-year-old woman with Behçet's disease who developed firstly pseudotumor cerebri and later acute myocardial infarction for which she had a CABG operation. Total occlusion of inferior vena cava, hepatic veins (Budd-Chiari syndrome), axillary veins, and partial obstruction of lower extremity veins then followed. Despite treatment, she finally developed neuro-Behçet and expired. The relatively rapid course with multiple system involvement is discussed in the light of literature.

Key Words: Behçet Syndrome; myocardial infarction; pseudotumor cerebri; Budd-Chiari Syndrome; venous thrombosis

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2009;21(1):84-7

Behçet hastalığı, bir multisistem vaskülitir.¹ Arteriyel tutulum görece olarak nadirdir. Venöz oklüzyon daha sık görülür ve arteriyel tutulumla oranla daha iyi prognozludur.² Miyokard infarktüsü oldukça nadirdir. Nörolojik tutulum sıklığı %5-30 olarak bildirilmektedir. Bazı major operasyonlar bu hastalarda akut alevlenmeleri tetikleyebilmektedir. Bu çalışmada multisistem tutulum ve hızlı ilerleme gösteren fatal seyirli bir Behçet hastası sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi sekiz yaşında kadın hasta (FT, prot: 456789), alt ekstremitelerde başlayıp daha sonra bütün vücuda yayılan anazarka tipinde ödem, batın şişliği ve iştahsızlık yakınması ile başvurdu. Hasta yukarıdaki yakınmalara ek olarak ortopne ile sık sık acil servise başvurduğunu ve her başvurusunda diüretik tedavi verilip, hafif klinik düzelme ile acil servisten taburcu edildiğini tarifliyordu. Hastanın anamnezinde 2004 yılında psödötümör serebri nedeniyle lumboperitoneal şant operasyonu geçirdiği öğrenildi. Şubat 2006 tarihinde önce akut anterior miyokard infarktüsü nedeniyle kliniğimize yatırılıp sonrasında yapılan koroner anjiyografide sol ön inen arter (LAD) proksimalinde %100 tıkanıklık saptanmış ve hastaya atan kalp tekniği ile LİMA-LAD koroner by pass operasyonu uygulanmıştı. Hasta by pass operasyonundan sonra başlayan yaygın ödem yakınması nedeniyle Haziran 2006 tarihinde kliniğimize başvurdu. Hasta ayrıca öyküsünde tekrarlayan oral aft ve ekstremitelerde eritematöz, ağrılı ve hiperpigmentasyonla iyileşen püstüller deri lezyonları tarifliyordu.

Sigara kullanımı öyküsü bulunan hastanın, geçmişte oral kontraseptif kullanımı mevcuttu. Yaşayan iki sağlıklı çocuğu vardı. Aile anamnezinde dayısının 35 yaşında koroner by pass operasyonu geçirdiği öğrenildi.

Fizik muayenede hastanın boyu 160 cm, kilosu 65 kg, arteriyel kan basıncı 100/60 mmHg, nabız sayısı 70/dk, iyi oryante ve koopereydi. Yüz, göğüs, abdomen ve sakrumda yumuşak, gode bırakan ödem mevcuttu. Alın ve abdomende kollateral venler izlenmekteydi. Batın bombe, distandü görünümdeydi ve perküsyonda asit ile uyumlu matite saptandı. Her iki akciğer bazallerinde solunum sesleri azalmıştı. Kardiyak oskültasyonda patolojik bulgu saptanmadı. Elektrokardiyografi (EKG)'de V1-V3 de patolojik Q dalgaları gösteren normal sinüs ritmi saptandı. EKG'de sol ventrikül boyutları end-sistolik 51 mm, end-diyastolik 40 mm, EF %40, anteroapikal diskinezi saptandı. Açlık glukoz, iyonogram, renal ve hepatik fonksiyon testleri, total CK, albumin, lipid düzeyleri, Hb, Hct, platelet sayımı normal sınırlardaydı. Beyaz küre

12200/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 11/h, CRP 18 mg/L olarak saptandı.

Plevral mayi transuda karakterindeydi. Yapılan sitolojik inceleme selim karakterdeydi ve ARB negatif saptandı.

Sağ kalp kateterizasyonunda inferior vena cava (IVC) iliyak bifurkasyon altından itibaren trombusla dolu olduğu izlendi. Pulmoner arter sistolik basıncı 14 mmHg, sağ atriyum basıncı 12 mmHg, IVC 26 mmHg idi. Doppler USG'de tüm arterlerin patent olduğu ve derin ven trombozu varlığı saptandı. Torakoabdominal manyetik rezonans (MR) anjiyografide süperior vena cava ve kollaterallerle drene olan sağ brakioyosefalik ven trombozu ile genişlemiş azigos veni gösterildi. Hepatomegali ve karaciğerde heterojen perfüzyon Budd-Chiari sendromu ile uyumluydu.

Kraniyal MR venografide dural venöz sinüslerin genel olarak tromboze olduğu saptandı.

Öykü ve mevcut bulgularla hastaya inkomplet Behçet hastalığı tanısı konuldu (negatif paterji deri testi, negatif retinal muayene ve genital ülser yokluğu). Serolojik çalışma: Protein C, protein S, fibrinojen, vitamin B12 normal sınırlardaydı, D-dimer yüksek [493 µg/L (N< 278)], folat düşük [2.91 nmol/L (N> 5.38)], homosistein [16.4 µmol/L (N: 3.7-13.9)] saptandı.

Faktör V Leiden (G1691A), protrombin gen mutasyonu (G20210A) ve MTHFR gen mutasyonu (C677T) için yapılan genetik analizler negatif saptandı. Ayrıca Apo B, Faktör VIII ve fibrinojen genlerinde mutasyona rastlanmadı. Hasta MTHFR gen (A1298C) mutasyonu için heterozigot, ACE gen polimorfizmi için D/D, PAI-1 gen polimorfizmi için 4G/4G ve HPA-1 gene polimorfizmi (gpIIIa) için 1a/1a olarak saptandı. ANA, anti-ds-DNA, ANCA, anti-Ro, anti-La negatifti. Antikardiyolipin IgG 12 (N<10), antikardiyolipin IgM düzeyi ise normaldi.

Hastaya heparin infüzyonu sonrasında hedef INR 2-2.5 olacak şekilde varfarin, iki haftada bir kez siklofosamid 750 mg intravenöz ve metilprednizolon 60 mg/gün tedavisi başlandı. Muhtemelen venöz rekanalizasyona bağlı olarak ödemlerin geri-

lediği gözlemlendi. Ağustos 2006 tarihinde hastada bulantı, kusma, konfüzyon ve paraparezi gelişti. Çekilen kontrastlı kraniyal MR görüntülemesinde temporal lobda ve en büyüğü sol lentiform nükleusda 8 mm olmak üzere nodüler lezyonlar izlendi. Parietal ve frontal lobların subkortikal sahalarında iskemik odaklar saptandı. Mannitol tedavisinin başlanmasıyla hastanın konfüzyon, uyku hali ve bulantı yakınmaları gerileme gösterdi. Paraparezi için yapılan elektromiyografi, steroid miyopatisinden ziyade nöropati ile (vaskülitik sendrom yayılımı) uyumluuydu. Hastanın genel klinik durumunun düzelmesine rağmen hastada endoskopi sonucunda multipl gastrik ülserlerden kaynaklandığı saptanan ve transfüzyon ihtiyacı doğuran üst gastrointestinal sistem kanaması gelişti. Muhtemelen siklofosfamid tedavisine bağlı olarak nötropeni ortaya çıktı. Hasta bundan birkaç gün sonra bilinç kaybı ve kardiyopulmoner arrest sonucunda kaybedildi.

TARTIŞMA

Behçet hastalığında vasküler tutulumu yaklaşık %25-50 oranında rastlanır.¹ Venöz oklüzyon daha sık görülür ve arteriyel tutulumu oranla daha iyi prognozladur.² Miyokard infarktüsü oldukça nadirdir ve bizim olgumuzda da olduğu gibi daha çok genç ve göz tutulumu olmayan hastalarda ortaya çıkar.³ İlginç olarak bizim olgumuz oldukça progresif seyreden ve fatal sonlanan serebral trombotik tutulumun öncesinde miyokard infarktüsü ile komplike oldu.

Behçet hastalarında nörolojik tutulum, çoğunluğu erkek hastalarda olmak üzere %5-30 oranında görülür.⁴ Hastalık hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde ortaya çıkabilir. Bu tutulum; parankimal tutulum (beyin kökü, hemisferler, spinal kord ve meningoensefalik prezentasyon) ve non-parankimal tutulum (dural sinüs trombozu, arteriyel oklüzyon ve/veya anevrizmalar) şeklinde olabilir.⁴ Bu olguda yaygın dural sinüs trombozu-

nu progresif ve fatal parankimal tutulum izlemiştir. Bazı hastalar dural sinüsleri de içeren venöz tromboza daha fazla meyilli olabilir.⁵ By pass cerrahisi gibi majör operasyonlar tetikleyici bir faktör olabilir. Defektif fibrinolizis, endotel hasarı ve disfonksiyonu ve reolojik değişiklikler nedeniyle Behçet hastalarında koagülasyon bozukluklarına rastlanabilmektedir.⁶⁻⁸ Olguların yaklaşık %20-30 una konjenital trombofili sendromlarının eşlik ettiği bilinmektedir.⁶ Ayrıca faktör V Leiden ve protrombin mutasyonu ile Behçet hastalığındaki tromboz arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.⁸ Bizim olgumuzda kalıtsal ve kazanılmış trombofilik risk faktörleri detaylı olarak incelendiğinde düşük protein C düzeyi (tekrarında normal sınırlarda olduğu görüldü), MTHFR A1298C için heterozigot ve homosistein düzeyinin yüksek olduğu saptandı. Daha önce venöz trombozla seyreden Behçet hastalarında protein C ve S eksikliğini bildiren sadece birkaç yayın mevcuttur.⁷⁻⁹ Hiperhomosisteineminin Behçet hastalarında protrombotik bir risk faktörü olup olmadığı halen tartışmalıdır.⁸⁻¹⁰ Homosistein düzeyleri kısmen MTHFR 677TT genotipine ve başta folik asit ve B12 olmak üzere çevresel faktörlere bağlıdır. Bunların eksikliğinde homosistein düzeyi artış gösterir. Bu yüzden düşük folik asit düzeyine ve MTHFR 677TT mutasyonu yokluğuna dayanarak bu hastada trombozun nedeninin hiperhomosisteinemi olduğunu düşünülmemiştir. Bunun yanı sıra Behçet hastalığında tromboz olmaksızın yüksek homosistein düzeylerinin saptanabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.¹⁰

Behçet hastalığı ülkemizde nadir görülmele birlikte farklı sistemlere ait bulguları nedeniyle geç tanınabilmektedir. Bu olgu da farklı başlangıç bulguları nedeniyle erken tanınmamış ve hastalığın geç döneminde immünsüpresif tedavi almıştır. Hastaların immünsüpresif tedaviye yanıtları farklı olsa da, erken dönemde tedavi alan hastalar diğerlerinden daha uzun bir sağkalım süresine sahip olabilirler.

KAYNAKLAR

1. Kırımlı O, Pabuccu T. [Behcet's disease with multisystem involvements: cardiovascular complications]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(9):36-9.
2. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabali M, Yazganoglu KD, Disci R, Erzenigin D, et al. Vascular involvement in Behcet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006;45(8):919-21.
3. Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kose S, Yesilova Z, Ozturk C, Saglam K, et al. Acute myocardial infarction and left subclavian artery occlusion in Behcet's disease: a case report. *Mt Sinai J Med* 2004;71(5):330-4.
4. Siva A, Altintas A, Saip S. Behcet's syndrome and the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004;17(3):347-57.
5. Tunc R, Saip S, Siva A, Yazici H. Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;63(12):1693-4.
6. Leiba M, Sidi Y, Gur H, Leiba A, Ehrenfeld M. Behcet's disease and thrombophilia. *Ann Rheum Dis* 2001;60(12):1081-5.
7. Haznedaroğlu IC, Celik I, Büyükaşık Y, Koşar A, Kirazli S, Dündar SV. Haemostasis, thrombosis, and endothelium in Behcet's disease. *Acta Haematol* 1998;99(4):236-7.
8. Ricart JM, Vayá A, Todolí J, Calvo J, Villa P, Estellés A, et al. Thrombophilic risk factors and homocysteine levels in Behcet's disease in eastern Spain and their association with thrombotic events. *Thromb Haemost* 2006;95(4):618-24.
9. Altınbaş A, Aytemur K, Tokgözoğlu L, Öztürk M, Koşar A, Haznedaroğlu IC, et al. Hyperhomocysteinaemia and activated protein C resistance in Behcet's disease. *J Intern Med* 2000;248(3):267-8.
10. Aksu K, Turgan N, Oksel F, Keser G, Ozmen D, Kitapçioğlu G, et al. Hyperhomocysteinaemia in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(6):687-90.