

# Behçet Hastalığı ve Amiloidoz Birlikteliği

## Behçet's Disease and Amyloidosis

<sup>1</sup>İlknur Albayrak, <sup>2</sup>Adem Küçük, <sup>3</sup>Sinan Bağcı, <sup>3</sup>Sami Küçükşen, <sup>3</sup>Recep Tunç

<sup>1</sup>Konya Beyşehir Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü  
<sup>2</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD  
<sup>3</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD

### Özet

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral, genital ülser ve göz tutulumuyla seyreden, ayrıca eklem, kardiyovasküler, nörolojik, gastrointestinal sistem ve böbrek tutulumunun da görüldüğü sistemik bir vaskülitir. Böbrek tutulumu genelde amiloidoz olarak kendini gösterir. Bu vaka sunumunda BH tanısıyla takip edilirken proteinüri saptanması üzerine yapılan biyopsi sonrasında amiloidoza bağlı böbrek tutulumu tespit edilen bir hastadan bahsedilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Behçet hastalığı, böbrek tutulumu, amiloidoz

### Abstract

Behçet's disease (BD), is characterised with recurrent oral and genital ulcers and eye involvement, as well as joint, cardiovascular, neurological, gastrointestinal and renal involvement may be seen in systemic vasculitis. Renal involvement usually manifests itself as amyloidosis. In this paper we report a case of BH presenting with proteinuria due to amyloidosis.

**Key words:** Behçet's disease, renal involvement, amyloidosis

### GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral, genital ülser ve göz tutulumuyla seyreden, ayrıca eklem, kardiyovasküler, nörolojik, gastrointestinal sistem ve böbrek tutulumunun da görüldüğü sistemik bir vaskülitir. Böbrek tutulumu intersitsiyel nefrit, renovasküler tromboz, glomerulonefrit ve amiloidoz olarak kendini gösterir. Literatür incelendiğinde BH' de böbrek tutulumunun tahmin edilenden daha sık olduğu görülmüştür (1, 2). Bu vaka sunumunda BH tanısıyla takip edilirken amiloidoza bağlı böbrek tutulumu gelişen bir hastadan bahsedilecektir.

### OLGU

Yaklaşık 1 aydır başlayan bacaklarda şişme şikayetiyle polikliniğimize başvuran 40 yaşında kadın hastanın 5 yıldır ayda 1-2 kez olan oral aft yakınması varmış. 5 yıldır ara ara genital bölgede de benzer yaralar çıkıyormuş. Yaklaşık 4 yıl önce ön üveit atağı geçirmiş. Bu bulgular üzerine 4 yıl önce romatolog tarafından BH teşhisi konularak kolşisin 1,5 mg/gün başlanmış. Hastanın başka bir sistemik hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenede aktif oral ülser ve genital ülser skarı mevcuttu, her iki tarafta pretibial ödem (++) idi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde sedimentasyon 88 mm/sa, C-reaktif protein 9 mg/l, hemoglobin 13,3 g/dl, lökosit 13 K/uL, trombosit 405x10<sup>3</sup> e3/uL, kreatin 0,3 mg/dl, albumin 1,8 g/dl, ALT 25 u/l, TSH 5,2 uIU/ml idi, idrar tetkikinde 100 mg/dl protein mevcuttu, Bence Jones proteini negatif. 24 saatlik idrarda protein miktarı 7,5 g/gün idi. HLA-B5 pozitif. Batın ultrasonografi normaldi. Renal ultrasonografide bilateral böbreklerde korteks-medulla ayrımı kaybolmuştu. Hastada nefrotik düzeyde proteinüri olması nedeniyle amiloidoz açısından böbrek biyopsisi yapıldı. Ancak doku alınamayan kolonoskopi yapılarak rektumdan biyopsi materyali alındı. Patolojik incelemede interstisyumda bazı tubul ve arteriyoller etrafında eozinofilik aselüler madde birikimi, krezil viyole

ve kongo red boyamada (+) ekspresyon görüldü. Hastada başka bir sebep saptanmadığı için BH' ye bağlı sekonder amiloidoz tanısı kondu. Mevcut kolşisin tedavisine ek olarak azotioprin 150 mg/gün başlandı.

### TARTIŞMA

Literatürde BH' ye bağlı böbrek tutulumu olan vaka sunumları mevcuttur. Bizim vakamızda da BH tanısıyla takip edilirken amiloidoza bağlı böbrek tutulumu gelişen bir hastadan bahsedilmiştir. Amiloidoz, doku ve organlarda anormal yapıda bir proteinin depolanması sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Amiloid ise histopatolojik olarak bu proteinin dokuda gösterilmesidir. Dokuda amiloid birikmesine neden olan protein prekürsörleri; immunglobulin hafif zincirleri AL Tip amiloidoz veya primer amiloidoza neden olur, bir akut faz reaktanı olan serum amiloid A (SAA) proteini sekonder amiloidoz etkenidir, hemodiyaliz hastalarında serumda Beta-2 mikroglobulin, Alzheimer hastalığında beyinde β-protein, medüller tiroid karsinomada ise prokalsitonin birikir. Bunlara ek olarak amiloid fibrillerinin başlıca prealbuminden oluştuğu, familial amiloidoz vakaları da bildirilmiş ve son zamanlarda yeni amiloid bozuklukları da tanımlanmıştır (3). Protein prekürsörlerinin çok çeşitli olmasına rağmen, doku ve organlarda biriken amiloid proteini genelde tek tip yapı göstermektedir. Amiloid ışık mikroskobunda ekstrasellüler olarak dokuda çökmüş eozinofilik, hyalen, proteinöz bir materyal olarak görülür. Polarize mikroskopta kongo kırmızı ile boyandığında doku elma yeşili refle verir ve bu amiloidoz tanısında en önemli bulgulardan biridir. Elektron mikroskobunda ise amiloid proteini incelendiğinde, β-plakalan adı verilen non-homojen fibriller bir yapı görülür. Dokuda çöktüğü gösterilen amiloid proteini, immünohistokimyasal yöntemler ile tiplendirilebilir (3, 4).

Sekonder amiloidoz, reaktif amiloidoz ya da AA Tip amiloidoz olarak adlandırılan amiloidoz türü genelde kronik inflamatuvar hastalıklarda görülür. Daha önceleri tüberküloz, kronik bronşit, osteomyelit gibi enfeksiyon hastalıkları, reaktif amiloidozun en sık nedeni olarak kabul

edilmektedirken bu hastalıkların etkin antibiyotiklerle tedavilerinde başarıdan sonra kronik enfeksiyonlar reaktif amiloidoz nedenleri arasında ilk sırayı romatizmal hastalıklara bırakmıştır (5). Romatizmal hastalıklardan Ailevi Akdeniz Ateşi, romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, BH reaktif amiloidozun sık nedenleri arasındadır. BH göz, eklem, kardiyovasküler, nörolojik ve böbrek tutulumunda içinde bulunduğu sistemik bir vaskülitir. Böbrek tutulumu nadir olarak görülür, intersitsiyel nefrit, renovasküler tromboz, glomerulonefrit ve amiloidoz olarak kendini gösterir. Böbrek tutulumunda çoğu zaman proteinüri görülür, bazı olgularda ise renal fonksiyon kaybı olabilmektedir. Özellikle renal amiloidoz geliştikten sonra 2-13 yıl içinde kronik renal yetmezlik görülür. Kronik renal yetmezlik reaktif amiloidozla bağlı ölümlerin %60' ından sorumlu tutulmaktadır (5, 6). Bu nedenle reaktif amiloidozda erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Bizim vakamızda da BH tanısından 4 yıl sonra proteinüriye bağlı sekonder amiloidoz tespit edilmiş ve tedaviye başlanmıştır.

BH' de renal amiloidoz nadir görülse de bu konuyla ilgili yayınlar mevcuttur. 1984 yılında Peces ve arkadaşları tarafından kronik böbrek yetmezliği ve nefrotik sendrom gelişen bir BH' de amiloidoz tespit edildi (7). Dilşen ve arkadaşları o güne kadar dünyada yayınlanan amiloidoz gelişmiş toplam 24 Behçet hastasının 12' sinin Türk olduğunu bildirdiler (8). Yurdakul ve arkadaşları 1130 Behçet hastasının sadece 5' inde sistemik amiloidoz tespit etti (9). Bizim vakamızda da bu şekilde BH' ye bağlı sekonder amiloidoz gelişen bir hastadan bahsedilmiştir. Günümüzde amiloidozun spesifik tedavisi bilinmemektedir (10). Reaktif amiloidozda temel tedavi, alta yatan hastalığın tedavi edilmesine dayanmaktadır. Bazı çalışmalarda Ailevi Akdeniz Ateşi kolşisin ile tedavi edildiğinde hem atakların sıklığının ve şiddetinin hem de amiloidoz gelişiminin önemli derecede azaldığı tespit edilmiştir (11). Proteinüri ve hypoalbumineminin ağır olduğu ve hastanın ciddi şekilde proteinüri ve hypoalbumineminin komplikasyonlarına maruz kaldığı olgularda, bazı çalışmalarda non-steroid antiinflamatuar ilaçların ve anjiyotensin converting enzim inhibitörlerinin, renal hemodinamiye olan etkileri yoluyla proteinüriyi azaltabildikleri bilinmektedir (12). Çeşitli immunsupresif ilaçlar da reaktif amiloidoz tedavisi için uygulanmıştır, bunlar içinde en eski ve en iyi bilineni klorambusildir. Bir alkilleyici ajan olan klorambusil, özellikle juvenil kronik artrite bağlı reaktif amiloidozda etkin bulunmuştur (13). Reaktif amiloidozda etkili bulunan diğer ajanlar arasında kolşisin, siklosporin A ve diğer alkilleyici ajanların olduğu bildirilmekle birlikte tek bir çalışma dışında, prospektif, kontrollü ve randomize çalışmalar yoktur (14). BH' de amiloidoz tutulumu incelendiğinde kolşisin kullanan hastalarda bile tromboembolik olay ve/veya hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar görülmüştür. Prognoz kötüdür. BH olan 23 hasta takip edilmiş ve bunlarda 10' u amiloidoz tanısı konduktan 3 ay sonra kaybedilmiştir (15). Reaktif amiloidozla bağlı ağır

renal proteinürinin kontrol edilemediği olgularda medikal nefrektomi veya renal transplantasyon ise son aşamada düşünülecek tedavi yöntemleridir. Bizim hastamızda ise kolşisin kullanımına rağmen amiloidoz gelişmiş ve bunun üzerine bir immünsüpresif ajan olan azotioprin tedavisi başlanmıştır.

Sonuç olarak amiloidoz BH gibi romatizmal hastalıklara bağlı oluşabilecek kötü prognozlu klinik spektrumlardan biridir. Etkin bir tedavinin olmaması nedeniyle BH' de amiloidoz gelişimini önlemek zorlaşmaktadır. Ancak inflamatuvar sürecin etkin tedavisi, proteinüri ve plazma kreatin düzeyinin sıkı takibiyle kısmen önenebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Tasdemir I, Sivri B, Turgan C, Emri S, Yasavul U, Çağlar S. The expanding spectrum of a disease. Behçet' s disease associated with amyloidosis. *Nephron* 1989; 52 (2): 154-7.
2. Ben Moussa F, Turki C, Ben Taarit C, Chaabouni C, Goucha R, Ben Maiz Hedi. Renal involvement in Behçet' s disease. *Proceedings of the seventh international conference on Behçet' s disease. Tunis* 1996; 10-1.
3. Stone MJ. Amyloidosis: a final common pathway for protein deposition in tissues. *Blood* 1990; 75(3): 531-45.
4. Tınaztepe K. Renal amyloidosis in childhood. An overview of the topic with 25 years experience. *Turk J Pediatr* 1995; 37(4): 357-73.
5. Faik RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337(13): 898-909.
6. Clinicopathologic conference. Nephrotic syndrome in a 76-year-old man. *Am J Med* 1991; 91: 80-8.
7. Peces R, Riesgo I, Ortego F, Velasco J, Alvarez Grande J. Amyloidosis in Behçet' s disease. *Nephron* 1984; 36(2): 114-7.
8. Dilşen N, Koniçe M, Aral O, et al. Behçet' s disease associated with amyloidosis in Turkey and in the world. *Ann Rheum Dis* 1988; 47 (2): 157-63.
9. Yurdakul Y, Tüzüner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazıcı H. Amyloidosis in Behçet' s syndrome. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1586-9.
10. Tan SY, Pepsy MB, Hawkins PN. Treatment of amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(2): 267-85.
11. Özdemir AI, Sökmen C. Familial Mediterranean Fever among the Turkish people. *Am J Gastroenterol* 1969; 51: 311-6.
12. Heeg JE, de Jong NF, Vriesendorp R, de Zeeuw D. Additive antiproteinuric effect of the NSAID indomethacin and the ACE inhibitor lisinopril. *Am J Nephrol* 1990; 10: 94-7.
13. David J. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 73-8.
14. Berglund K, Keller C, Thysell H. Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 757-62.
15. Akpolat T, Akpolat I, Kandemir B. Behçet' s disease and AA-type amyloidosis. *Am J Nephrol* 2000; 20(1): 68-70.