

Behçet sendromu ve amiyotrofik lateral skleroz: Olgu sunumu ve literatür derlemesi

Behçet's syndrome and amyotrophic lateral sclerosis: a case report and literature review

Veysel Suzan¹, Sinem Nihal Esatoğlu², Serdal Uğurlu², Emire Seyahi², Vedat Hamuryudan²

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul;

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul

Özet

Behçet sendromu (BS), etyolojisi bilinmeyen, her boyutta arter ve venleri tutan multisistemik bir vaskülitir. Nörobeçet sendromu, BS'nin en ciddi tutulumlarından biridir. Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) benzeri prezentasyonu ise hemen hemen hiç görülmemektedir. Biz de burada BS ve ALS birlikteliği olan bir olgumuzu ve daha önceden bildirilmiş olan 6 olguyu tartışmaya açtık. Olgular göz önüne alındığında birlikteliklerinin rastlantısal mı olduğu yoksa ortada gerçekten bir ilişki olup olmadığına tam olarak netlik getirilememiştir.

Anahtar sözcükler: Behçet sendromu, amiyotrofik lateral skleroz, nörolojik tutulum

Summary

Behçet's syndrome (BS) is a systemic vasculitis, affecting all sizes and types of vessels. Neuro-Behçet's syndrome (NBS) is among the major serious complications of BS. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) like presentation is very rare during NBS course. Herein, we report a patient with BS and ALS and presented additional 6 cases reported previously. Based on these cases, we cannot conclude whether there is a real association between these two diseases or it is just a coincidence.

Keywords: Behçet's syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, neurological involvement

Behçet sendromu (BS), etyolojisi bilinmeyen, her boyutta arter ve venleri tutabilen multisistemik bir vaskülitir. Oral ve genital ülserler ile beraber eritema nodozum ve papulopüstüler lezyon gibi mukokütanöz bulguları BS'nin en sık görülen bulgularıdır.^[1] Majör organ tutulumu ise daha nadir görülmekle beraber morbidite ve mortaliteden sorumludur. Nörobeçet sendromu, nörolojik tutulumu olan Behçet hastaları için kullanılan bir terim olmakla beraber hastaların %5 ila %30'unda görülmekte^[2] ve genellikle BS tanısını takiben 5 yıl içinde ortaya çıkmaktadır.^[3] Göz ve damar tutulumuna benzer bir şekilde,^[4] erkek hastalarda daha sık görülmektedir.^[5] Parankimal ve

non-parankimal olmak üzere 2 gruba ayrılır. Parankimal grupta en sık beyin sapı tutulurken hemisferler ile spinal kord ise daha nadir etkilenir. Daha sık gözlenen non-parankimal grupta ise öncelikle venöz tutulum ve daha nadir olarak da arteriyel tutulumu gözlenir. Periferik sinir sistemi çok nadir etkilenirken motor nöron hastalığı benzeri prezentasyonu ise hemen hemen hiç gözlenmemektedir.^[6]

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) üst ve alt motor nöron dejenerasyonu ile karakterize progresif seyirli nörolojik bir hastalıktır.^[7] Nadir görülen bu hastalık sıklıkla erkeklerde ve ortalama 60 yaşında ortaya çıkmaktadır. Has-

İletişim / Correspondence:

Dr. Sinem Nihal Esatoğlu. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul.
e-posta: nihalesatoglu@gmail.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.17.83007
Karekod / QR code:



talar 2 ila 5 yıl içerisinde solunum yetmezliği ile kaybedilmektedirler.^[8] Tanıda spesifik bir test bulunmama ile beraber klinik ve elektrofizyolojik incelemeler tanıyı desteklemektedirler.^[9]

Behçet sendromu ve ALS hastalığının beraber olduğu olgular literatürde az sayıda bulunmaktadır.^[10] ALS'nin, BS'nin nörolojik tutulumu mu olduğu yoksa rastlantısal olarak mı beraber görüldüğü bilinmemektedir. Biz de BS ve ALS birlikteliğini bir olgu üzerinden literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Kırk bir yaşında, BS tanısı ile takipli olan erkek hasta Mayıs 2015'de kliniğimize, 6 aydır olan üst ekstremitelerde ilerleyici güç kaybı ile başvurdu. Anamnezinde 7 yıl önce oral ve genital ülserler, eritema nodosum, bilateral alt ekstremitelerde derin ven trombozu ve intrakardiyak trombozu nedeniyle BS tanısı aldığı ve 6 doz siklofosfamid 1 gr/ay tedavisi sonrasında azatioprin ve kolşisin ile idame tedavisi aldığı öğrenildi. Başvurusundan 3 ay önce hemoptizi yakınmasıyla yapılan tetkiklerinde pulmoner arter anevrizması ve bronşiyal arter genişlemesi dahil açıklayan bir patoloji bulunmasa da 3 doz daha siklofosfamid 1 g/ay tedavisi almıştı. On paket yıl sigara öyküsü olan hastanın alkol ve uyuşturucu madde kullanımı mevcut değildi. Aile öyküsünde ise nörolojik bir hastalık bulunmuyordu.

Başvurusunda her iki üst ekstremitelerde güçsüzlük yakınmasına ek olarak yemek yemede ve çiğneme güçlüğü de tarif ediyordu. Fizik muayenesinde bilateral omuz ve ellerin interosseöz kaslarında belirgin atrofi gözlenmek-

teydi. Bilateral üst ekstremitelerde kas gücü 2/5 ve spastisite mevcut iken alt ekstremitelerde kas gücü 5/5 idi. Dilde fasikülasyonlar vardı ve derin tendon refleksileri canlıydı. Nörolojik muayenesinde ek bir patoloji bulunmuyordu. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı, akut faz reaktanları ve geniş biyokimyasal testleri normal sınırlar içindeydi. Kontrastlı kraniyal ve tüm spinal manyetik rezonans (MR), akciğer ve batin bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde patoloji gözlenmezken kraniyal MR venografisinde geçirilmiş dural sinüs ven trombozu ile uyumlu bulgular saptandı. Serebrospinal sıvı incelemesinde hücre gözlenmezken, total protein normal sınırdaki ve oligoklonal band negatif idi. Elektromiyografide saptanan spontan ve polifazik motor ünit aksiyon potansiyellerinde artmış aktivite ile beraber dilde gözlenen fasikülasyonlar alt motor nöron tutulumu ile uyumlu bulundu. Eşlik eden üst motor nöron tutulumu ile uyumlu spastisite ve artmış derin tendon refleksleri ile birlikte ALS tanısı kondu. BS açısından aktif hastalık bulguları olmaması nedeniyle siklofosfamid tedavisi kesildi ve ALS tanısı ile riluzol başlandı. İki yıl sonrasında hasta halen aynı tedavi ile takip edilmektedir.

Sistemik literatür taraması

PUBMED'de 9 Nisan 2017'de [(Amyotrophic lateral sclerosis) AND (Behcet*)] anahtar kelimeleri ile arama yapıldığında 15 yayın bulunmuştur. 13 yayın konu ile ilişkiz olduğu için değerlendirmeye alınmamıştır. Dahil edilen 2 yayında toplam 6 olgu bildirimi yapılmıştır. Bu 6 olgu ve bizim sunduğumuz hastanın demografik ve klinik bulguları **Tablo 1**'de sunulmuştur.

Tablo 1. Literatürde bildiren 6 olgunun ve bizim hastanın demografik ve klinik bulguları.

Olgu no	Yazar	Ülke	Yaş	Cinsiyet	BS bulguları	Önceki tedavi	ALS tedavisi	Takip süresi (yıl)	Son durum
1	Mrabet, 2012	Tunus	38	Erkek	OA, GÜ, OF, Üv	Steroid	Steroid, KOL, Riluzol	3	Eksitus
2	Mrabet, 2012	Türkiye	56	Erkek	OA, GÜ, OF, Pat+	Steroid, CyA	Steroid, AZA	13	Sağ
3	Mrabet, 2012	Türkiye	37	Erkek	OA, GÜ, artrit, Pat+	KOL	Steroid, AZA, Riluzol	2	Sağ
4	Mrabet, 2012	Türkiye	38	Erkek	OA, GÜ, PP, Pat+	KOL	KOL, AZA, Riluzol	3	Sağ
5	Mrabet, 2012	Iran	32	Erkek	OA, GÜ, Cilt, Üv, Artrit, Pat+	Steroid, AZA, CyA	Steroid, KOL, AZA, CyA	1	Eksitus
6	Sato, 2014	Japonya	64	Erkek	Üv, HLA-B51, NBS*	Yok	Steroid, INF, CYC	1,5	Eksitus
7	Suzan, 2017	Türkiye	41	Erkek	OA, GÜ, EN, DVT, İKT, DST	Steroid, KOL, AZA, CYC	Riluzol	2	Sağ

*Bu hastada aynı zamanda spinal tutulumlu Nörobehçet sendromu da mevcuttur. **AZA:** Azatioprin; **CyA:** Siklosporin-A; **CYC:** Siklofosfamid; **DST:** Dural sinüs trombozu; **DVT:** Derin ven trombozu; **GÜ:** Genital ülser; **İFN:** İnfliksımab; **İKT:** Intrakardiyak tromboz; **KOL:** Kolşisin; **OA:** Oral aft; **OF:** Osteofoliküler lezyon; **Pat+:** Paterji pozitifliği; **PP:** Papulopüstüler lezyon; **Üv:** Üveit.

Tartışma

Literatürde şimdiye dek iki yayında BS ve ALS birlikteliği olan 6 olgu bildirimini yapılmıştır.^[10,11] Mrabet ve ark.^[10] bu birlikteliği araştırmak amacıyla Uluslararası Nörobehçet Hastalığı Çalışma Grubu üyelerine mektup yollayarak takip ettikleri BS-ALS hastası olup olmadığını sormuşlardır. Kaç üyenin cevapladığı belirsiz olsa da iki merkezden geri bildirim almışlar. Tunus'tan (n=55), İran'dan (n=58 NBS hastası) ve Kayseri, Türkiye'den (n=100 NBS hastası) bir hasta ve İstanbul, Türkiye'den (n=354) iki hasta bildirimini yapılmıştır. İran'ın ALS prevalans verisi üzerinden yaptıkları hesaplamada ALS'nin sıklığını BS hastalarında artmış bulsalar da İran'dan bildirilen bir hasta olduğu için bu durumun şansa bağlı olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Diğer yayında ise spinal tutulumu olan Nörobehçet sendromu ve beraberinde ALS olan bir olgu sunulmuştur.^[11]

Mrabet ve ark.'nın bildirdiği 5 hasta ve bizim olgumuz Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubunun tanı kriterlerini karşılamaktaydı.^[12] Sato ve ark.'nın^[11] olgusunda ise BS tanısı üveit hikayesi ve HLA-B51 pozitifliği ile konmuş olup bu hastada BS tanısında genelde olması gerekli olan oral ülser bulunmamaktaydı. Hastaların hepsinin erkek olması ALS'nin erkeklerde daha sık gözlenmesinde dolayı beklenen bir durumdu.^[8] Diğer yandan sporadik ALS olgularının başlangıç yaşının ortalama 60 yaş civarında olduğu bilindiği için bir hasta dışında tüm hastaların ALS tanısının 40 yaşın altında konması dikkat çekiciydi. Statin ve pioglitazon gibi çeşitli ilaçların tam olarak kanıtlanamasa da ALS ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.^[13] Hastaların geçmiş ilaç öykülerinde bakıldığında ortak bir ilaç olmadığı görülmüştür. ALS tanısı konduktan sonra NBS alt tipi olarak tedavi edildiğinde ise klinik olarak yararı olmadığı da görülmektedir. Eşlik eden NBS'si olan bir hasta dışında kraniyal görüntülemelerde ve serebrospinal sıvı incelemelerinde inflamasyona dair bulgu saptanmamış olması da NBS'ye yönelik tedaviye olan başarısızlık açısından açıklayıcı bir neden olabilir. Bu doğrultuda, beraberinde NBS olan hastanın immünsüpresif tedavi ile kraniyal lezyonları ve ilişkili klinik bulguları gerilemişken ALS kliniği bu tedaviye cevap vermemiş ve hasta solunum yetmezliği ile eksitus olmuştur.^[11] İstanbul'da yapılan BS prevalans çalışmasında BS sıklığı 42/10.000 bulunmuştur.^[14] ALS için ise Türkiye'de epidemiyolojik veri olmasa da tahmini hasta sayısı 6000-7000'dir.^[15] ALS'nin çok nadir bir hastalık olduğu düşünüldüğünde BS ile birlikteliği dikkat çekicidir. Literatürde birlikteliği olan 4 olgunun Türkiye'den bildirilmiş olması ise BS'nin Türkiye'de sık görülmesinden kaynaklanıyor olabilir. Diğer yandan, İsveç'te yapılan popülasyon temelli bir çalışmada ALS'li hastaların aile bireylerinde inflamatuvar hastalıkların sıklıklarına bakıldığında erkek bireylerde BS sıklığının kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat arttığı sap-

tanmıştır. Kadın bireylerde artmış ülseratif kolit sıklığı dışında her 2 cinsiyette de diğer hastalıklar açısından risk artışı görülmemiştir.^[16] Bu bulgu BS-ALS birlikteliğinin şansa bağlı olmayabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, ALS ve BS birlikteliği nadir de olsa görülebilmektedir. Birlikteliklerinin rastlantısal olup olmadığı açık olmamakla beraber BS hastalarında ALS daha erken bir zamanda ortaya çıkmaktadır. Hastaların kraniyal ile spinal görüntülemelerinde ve serebrospinal sıvı incelemelerinde inflamasyonla uyumlu bulgu saptanmamış olması ALS'nin NBS'nin alt tipi olabileceğine dair olan şüpheden uzaklaştırmaktadır. İsveç'ten gelen epidemiyolojik veri ise olası ortak bazı genetik faktörler açısından önemlidir. Diğer yandan, NBS'ye yönelik yapılan agresif immünsüpresif tedavi ALS'nin doğal seyrini değiştirmiyor gibi görünmektedir. Ek olarak, BS seyrinde verilen immünsüpresif tedavilerin ALS'ye yol açtığı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Yazici H, Ugurlu S, Seyahi E. Behcet syndrome: is it one condition? Clin Rev Allergy Immunol 2012;43:275-80.
2. Borhani Haghighi A. Treatment of neuro-Behcet's disease: an update. Expert Rev Neurother 2009;9:565-74.
3. Al-Araji A, Sharquie K, Al-Rawi Z. Prevalence and patterns of neurological involvement in Behcet's disease: a prospective study from Iraq. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:608-13.
4. Bonitsis NG, Luong Nguyen LB, LaValley MP, et al. Gender-specific differences in Adamantiades-Behcet's disease manifestations: an analysis of the German registry and meta-analysis of data from the literature. Rheumatology (Oxford) 2015;54:121-33.
5. Serdaroglu P. Behcet's disease and the nervous system. J Neurol 1998;245:197-205.
6. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. Brain 1999;122: 2171-82.
7. EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis; Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2012;19:360-75.
8. Lechtzin N, Rothstein J, Clawson L, Diette GB, Wiener CM. Amyotrophic lateral sclerosis: evaluation and treatment of respiratory impairment. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2002;3:5-13.
9. Bowen BC, Pattany PM, Bradley WG, et al. MR imaging and localized proton spectroscopy of the precentral gyrus in amyotrophic lateral sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol 2000;21: 647-58.
10. Mrabet H, Borhani-Haghighi A, Koseoglu E, et al. Association of amyotrophic lateral sclerosis and Behcet's disease: is there a relationship? A multi-national case series. Clin Rheumatol 2012; 31:733-8.

11. Sato T, Ouchi H, Shimbo J, et al. Coexistence of amyotrophic lateral sclerosis with neuro-Behçet's disease presenting as a longitudinally extensive spinal cord lesion: clinicopathologic features of an autopsied patient. *Neuropathology* 2014;34:185-9.
12. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet* 1990;335(8697):1078-80.
13. Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol* 2015;7:181-93.
14. Azizlerli G, Kose AA, Sarica R, et al. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42:803-6.
15. Ozoguz A, Uyan O, Birdal G, et al. The distinct genetic pattern of ALS in Turkey and novel mutations. *Neurobiol Aging* 2015;36:1764.e9-18.
16. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial risks for amyotrophic lateral sclerosis and autoimmune diseases. *Neurogenetics* 2009;10:111-6.