

Takayasu arteriti tanısı olan iki kız kardeş: Klinik olgu

Two sisters with the diagnosis of Takayasu's arteritis: A clinical case

Seval Sarıkaya¹, Gökhan Sargın², Taşkın Şentürk²

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Öz

Takayasu arteriti, öncelikle arkus aorta ve arkus aortanın ana dallarını etkileyen granülatöz bir arterittir. Etiyolojide genetik faktörler ve immünolojik mekanizmaların önemli rolü bulunmaktadır. Ailesel yatkınlığın HLA-B*52 aleli ve tümör nekroz faktör- α -308 A/G polimorfizmi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Amacımız Takayasu arteriti tanısı konulan 25 ve 28 yaşında 2 kız kardeş hastayı sunmaktır. Yirmi beş yaşında kadın hasta, sağ supraklavikular bölgede yaklaşık 2 haftadan beri olan pulsatil kitle ve Horner sendromu bulguları ile kliniğimize başvurdu. Hastada üst ekstremiteler arasında tansiyon ve nabız farkı, sol subklavyen arter trasesi üzerinde üfürüm ve sedimentasyon yüksekliği saptandı. Aortografide sağda subklavyen arter, vertebral arter ve karotis arter arasında anevrizmatik dolum fazlalığı bulundu. Steroid, metotreksat ve azatioprin (metotreksat ilişkili yan etki nedeniyle) başlandı ve tam yanıt elde edilen hasta halen kliniğimizde takiptedir. Yirmi sekiz yaşında kadın hasta, Takayasu arteriti tanısıyla takip edilmekte olup birinci olgunun ablasıdır. Takayasu arteriti tanısı 15 yaşında konulmuş ve hastalık baş ağrısı, baş dönmesi ve senkop kliniği ile ortaya çıkmıştır. Tam remisyonda olan hasta steroid, metotreksat ve folik asit tedavileri ile halen kliniğimizde takiptedir. Takayasu arteritinde tanımlanan ailesel birliktelikler olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Bir olgu sunumunda yedi kardeşin beşinde Takayasu arteriti saptanması hastalığın genetik kökeni olduğunu düşündürmektedir. Takayasu arteriti olan kardeşler farklı klinik bulgular ile başvurabilir ve hastalık başlangıcı farklı yaşlarda olabilir. Olgularımız, hastalıkta ailesel birlikteliğe dikkat çekilmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Takayasu arteriti, genetik, ailesel birliktelik

Abstract

Takayasu's arteritis is a granulomatous arteritis that primarily affects the major branches of the aortic arch and aortic arch itself. Genetic factors and immunological mechanisms play an important role in its etiology. It has been reported that familial predisposition may be related to the HLA-B*52 allele and tumor necrosis factor- α -308 A/G polymorphism. Our aim is to present two cases including 25- and 28-year-old sisters who were diagnosed with Takayasu's arteritis. A 25-year-old female patient was admitted to our clinic with the findings of pulsatile mass, which had been in the right supraclavicular region for about 2 weeks, and Horner syndrome. Blood pressure and pulse difference between upper extremities, murmur on left subclavian artery trace and elevated sedimentation were determined. Aortography showed an aneurysmatic filling between the right subclavian artery, vertebral artery and carotid artery. Steroids, methotrexate and azathioprine (due to methotrexate-related side effects) were started and the patient with a complete response is still in our clinic. A 28-year-old female patient is being followed with the diagnosis of Takayasu's arteritis and she is the older sister of the first case. Takayasu's arteritis was diagnosed at the age of 15 years and the disease appeared with headache, dizziness and syncope. The patient with a complete response to the disease is still being followed up in our clinic with steroid, methotrexate and folic acid treatments. Familial associations defined in Takayasu's arteritis have been reported as case reports. In a case report, the detection of Takayasu's arteritis in five of the seven siblings suggests that the disease has a genetic origin. Siblings with Takayasu's arteritis may present with different clinical findings and the onset of the disease can be at different ages. Our cases are important in terms of drawing attention to familial association in the disease.

Keywords: Takayasu's arteritis, genetics, familial association

Giriş

Takayasu arteriti, öncelikle arkus aorta ve arkus aortanın ana dallarını etkileyen granülatöz bir arterittir.^[1,2] Devam eden enflamasyon geç dönemde damarlarda fibrozis, stenoz

ve oklüzyona yol açarak klinik bulguların oluşmasına neden olmaktadır.^[2] Takayasu arteriti sınıflanması, 1990 Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) sınıflandırma kriterlerine göre yapılmaktadır.^[3] Klasifikasyon kriterleri içerisinde

İletişim / Correspondence:

Asst. Dr. Seval Sarıkaya, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Tel.: +90 530 211 03 50 E-posta: dr-svs@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9885-9766

Geliş Tarihi / Received: 24.02.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 06.04.2020

Atıf / Cite this article as: Sarıkaya S, Sargın G, Şentürk T. Two sisters with the diagnosis of takayasu arteritis: A clinical case.

Ulus Romatol Derg 2021;13(2):85-87

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2021 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



hastalık ile ilişkili belirti ve bulguların 40 yaşından önce başlaması, ekstremitelerde kladikasyon olması, brakial arter nabzında azalma, kollar arasında sistolik kan basıncında 10 mmHg'den fazla farklılık olması, subklavyen arter ya da aort üzerinde üfürüm duyulması ve arteriyogram anormallikleri bulunmaktadır.^[3] Takayasu arteriti, anjiyografik olarak 5 sınıfa ayrılmaktadır:^[4] tip I: arkus aorta ve dallarını, tip II-a: asendan aorta, arkus aorta ve dallarını, tip II-b: asendan aorta, arkus aorta ve dalları ile desenden torasik aortayı, tip III: desenden torasik aorta, abdominal aorta ve/veya renal arterleri, tip IV: abdominal aort ve/veya renal arterleri etkilemektedir. Tip V ise tip II-b ve tip IV'ü kapsamaktadır.^[4]

Takayasu arteriti, coğrafi dağılım olarak Uzak Doğu Asya, Hindistan ve Meksika'da sık görülürken Avrupa'da daha az görülmektedir.^[2] Etiyolojide genetik faktörler ve immünolojik mekanizmaların önemli rolü bulunmaktadır.^[2,5] Genetik olarak HLA-Bw524-6 ve Bw547'nin hastalık ile güçlü bir ilişkisi vardır.^[6] Ailesel yatkınlığın ise HLA-B*52 aleli ve tümör nekroz faktör (TNF)- α -308 A/G polimorfizmi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.^[7] Takayasu arteritinde tanımlanan ailesel birliktelikler daha çok olgu sunumları şeklindedir.^[8-11] Monozigotik ikizlerde Takayasu arteriti olması, bir erkeğin kız kardeşi ile birlikte Takayasu arteriti tanısı alması ve başka bir ailede yedi kardeşin beşinde Takayasu arteriti olması bildirilen olgu sunumlarından bazılarıdır.^[8-11] Biz burada, Takayasu arteriti tanısı konulan 25 ve 28 yaşlarında 2 kız kardeş hastayı sunmayı amaçladık.

Olgu

Olgu 1: Yirmi beş yaşında kadın hasta, sağ supraklavikular bölgede yaklaşık 2 haftadan beri olan pulsatil kitle ve Horner sendromu bulguları ile kliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Soygeçmişinde ablasında Takayasu arteriti olduğu öğrenildi. Fizik muayenede konjonktivalarda solukluk ve ağız içinde ülsere ağırlı lezyonlar olduğu görüldü. Sol subklavyen arter trasesi üzerinde sürekli üfürüm duyulmaktaydı. Sağ üst ekstremitede tansiyon 120/70 mmHg, radial nabız 98/dakika olup sol üst ekstremitede nabızlar alınamadı ve tansiyon ölçülemedi. Laboratuvarında hemoglobin: 12,2 gr/dL, lökosit: 11.490/mm³, nötrofil: 8.190/mm³, lenfosit: 2.570/mm³, trombosit: 277.000/mm³, sedimentasyon: 92 mm/saat ve C-reaktif protein (CRP): 60,41 mg/L idi. Karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Antinükleer antikor, romatoid faktör, anti siklik sitriline peptid negatif, anti-HBs pozitif ve HBsAg ile anti HCV negatifti. Aortografide sağda subklavyen arter, vertebral arter ve karotis arter arasında 45x46x40 mm boyutlarında anevrizmatik dolmuş fazlalığı saptandı. Pozitron emisyon

tomografide (PET) sol subklavyen arter proksimali, arkus aorta ve inen aort çeperlerinde artmış florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu (SUV_{maks}: 9,2) izlendi. Mevcut bulgular eşliğinde hastaya 1990 ACR sınıflandırma kriterlerine göre Takayasu arteriti tanısı konuldu. Anjiyografik sınıflaması tip II-b olan hastaya steroid, metotreksat ve folik asit başlandı. Takiplerde metotreksat ilişkili iktiyotik deri döküntüleri gelişmesi üzerine metotreksat kesilerek hastaya azatioprin başlandı. Tedavi sonrasında çekilen PET'de sol subklavyen arter proksimali, arkus aorta ve inen aortadaki artmış FDG tutulumlarının olmadığı gözlemlendi. Sistemik enflamasyon bulguları olmayan, sedimentasyon ve CRP düzeyleri normal sınırlara gerileyen hasta halen kliniğimizde takip edilmektedir. Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Olgu 2: Yirmi sekiz yaşında kadın hasta, Takayasu arteriti tanısıyla takip edilmekte olup birinci olgunun ablasıdır. Takayasu arteriti tanısı 15 yaşında konulmuş ve hastalık baş ağrısı, baş dönmesi ve senkop kliniği ile ortaya çıkmıştır. Hastanın özgeçmişinde steroid, asetilsalisilik asit, metotreksat, folik asit, kalsiyum karbonat/vitamin D ve azatioprin kullanımı vardı. Soygeçmişinde ise kardeşinde (olgu 1) Takayasu arteriti tanısı dışında herhangi bir özellik yoktu. Kliniğimizde takip edilmekte olan hastanın tedavi sonrasında laboratuvarında hemoglobin: 13,1 gr/dL, lökosit: 10.330/mm³, nötrofil: 6.890/mm³, lenfosit: 2.630/mm³, trombosit: 305.000/mm³, sedimentasyon: 4 mm/saat ve CRP: 5 mg/L olarak saptandı. Manyetik rezonans anjiyografide her iki karotis, subklavyen arterlerde stenoz ve sağ renal arter proksimalinde stent olduğu gözlemlendi. Herhangi bir vasküler iskemi ya da sistemik bulgu olmayan, sedimentasyon ve CRP düzeyleri normal sınırlarda olan hasta metilprednizolon (4 mg/gün), metotreksat (15 mg/hafta) ve folik asit (5 mg/hafta) tedavileri ile kliniğimizde takip edilmektedir.

Tartışma

Takayasu arteriti, etiyojisinde hem genetik hem de immünolojik mekanizmaların rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır.^[2,5] Hastalığın farklı etnik ve coğrafi dağılım özelliklerinin olması genetik bir temeli olduğunu düşündürmektedir.^[2,5,8,9] Özellikle, HLA'ların genetik faktör olarak önemli rolleri bulunmaktadır.^[2,5,7]

HLA-B*52 aleli ve TNF- α -308 A/G polimorfizminin Takayasu arteriti gelişimine katkı sağladığı bildirilmiştir.^[7] HLA-B*52, Takayasu arteritinde sol ventrikül duvar anormallikleri, aort yetersizliği ve daha erken hastalık başlangıcına yol açabilir.^[2] HLA-B*39 aleli pozitifliği ise renal arterde stenoz gelişimi ile ilişkilidir.^[2] Terao ve ark.'nın^[12] yaptığı bir çalışmada, IL12B ve HLA-B*52:01'in birlikte

Takayasu arteriti patofizyolojisinde rol oynadığı ve IL12B bölgesindeki rs6871626'nun aort yetersizliği riskini artırdığı bildirilmiştir.^[12]

Literatürde ailesel birlikteliği olan hastalar olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir.^[8-10] Yazımızda sunduğumuz kardeş olan olgu 1 ve olgu 2'de genetik geçiş şüphesi olsa bile kliniğe ilk başvuru şikayetlerinin farklı olması dikkat çekicidir. Bizim olgularımızın biri sağ supraklavikular bölgede pulsatil kitle ve Horner sendromu bulguları ile, diğeri ise 13 yıl önce baş ağrısı, baş dönmesi ve senkop kliniği ile başvurarak Takayasu arteriti tanısı almıştır. Bir olgu sunumunda iki erkek kardeşten biri fiziksel egzersiz sırasında senkop atağı ve sol kolda zayıflık, diğeri ise şiddetli boyun ağrısı ve halsizlik kliniği ile başvurmuştur.^[6] Genetik analiz yapılan bu iki kardeşte A9-Bw35-Cw3-DRw4, A2-Bw15-XDRw8 ve A9-Bw52-X-DRw2, All-Bw54-Cwl-DRw4 saptanmıştır.^[6] Bizim olgularımızın Takayasu arteriti açısından genotipleri bilinmemekteydi. Pakistanlı bir ailede yedi kardeşin beşinde Takayasu arteriti saptanmıştır.^[9] Beş kardeşten dördü asemptomatik olup diğeri ani ve ağrısız görme kaybı kliniği ile başvurmuştur.^[9] Radyal nabızları palpe edilemeyen bu hastanın anjiyografisinde aort başlangıcı, sol subklavyen arter başlangıcı, sol karotis arter, sağ brakioyosefalik arter ve sağ renal arterde belirgin darlık görülmüştür.^[9] Sağ supraklavikular bölgede pulsatil kitle ve Horner sendromu ile başvuran olgumuzun (olgu 1) anjiyografisinde sağda subklavyen arter proksimal kesimi komşuluğunda, subklavyen arter, vertebral arter ve karotis arter arasında anevrizmatik dolum fazlalığı saptanmıştır. Diğer olgumuzda (olgu 2) ise her iki karotis, subklavyen arterlerde stenoz ve sağ renal arter proksimalinde stent gözlenmiştir. Literatürde Takayasu arteriti tanısı olan monozygotik ikizler de bildirilmiştir.^[8] Yapılan HLA analizinde sadece bir haplotipin babalarından bu ikizlere geçtiği saptanmıştır.^[8] Başka bir olgu sunumunda Takayasu arteriti tanılı iki kız kardeş bildirilmiştir.^[11] Kırk üç yaşında olan birinci olguda Takayasu arteriti ile ilişkili anjina, renovasküler hipertansiyon ve subklavyen arter stenozu saptanmıştır.^[11] İkinci olgu ise 33 yaşında olup 16 yıl önce Takayasu arteriti alan birinci olgunun kardeşidir.^[11] Renovasküler hipertansiyon öyküsü olan ikinci olguda her iki renal arter ve abdominal aortta ikinci lomber vertebral düzeyinde darlık saptanmıştır.^[11]

Olgularımız, Takayasu arteritinde ailesel birlikteliği dikkat çekilmesi açısından önemlidir. Takayasu arteriti tanısı olan kardeşler farklı klinik bulgular ile kliniğe başvurabilir ve hastalık başlangıcı farklı yaşlarda olabilir. Takayasu arteritinin ailesel dağılımı konusunda araştırmaların yapılması hastalık patogenezi aydınlatacaktır.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.S., G.S., T.Ş., Dizayn: S.S., G.S., T.Ş., Veri Toplama veya İşleme: S.S., G.S., T.Ş., Analiz veya Yorumlama: S.S., G.S., T.Ş., Literatür Arama: S.S., G.S., T.Ş., Yazan: S.S., G.S., T.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
2. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet* 2013;93:298-305.
3. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-34.
4. Moriwaki R, Noda M, Yajima M, Sharma BK, Numano F. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan--new classification of angiographic findings. *Angiology* 1997;48:369-79.
5. Sahin Z, Bıkcıgil M, Aksu K, et al. Takayasu's arteritis is associated with HLA-B*52, but not with HLA-B*51, in Turkey. *Arthritis Res Ther* 2012;14:27.
6. Makino N, Senda Y, Yamaguchi Y. Takayasu's disease in two brothers. Analysis of HLA types. *Br Heart J* 1981;46:446-8.
7. Chen S, Luan H, Li L, et al. Relationship of HLA-B*51 and HLA-B*52 alleles and TNF- α -308A/G polymorphism with susceptibility to Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2017;36:173-81.
8. Numano F, Isohisa I, Kishi U, et al. Takayasu's disease in twin sisters. Possible genetic factors. *Circulation* 1978;58:173-7.
9. Jeeva I, Sajid J, Ali O, et al. Atypical Takayasu arteritis: a family with five affected siblings. *Med Sci Monit* 2007;13:101-5.
10. Barrera-Vargas A, Granados J, García-Hidalgo L, et al. An unusual presentation of Takayasu's arteritis in two Mexican siblings. *Mod Rheumatol* 2015;25:802-5.
11. Heo JH, Kim M. Familial Takayasu's arteritis in female siblings. *Rheumatol Int* 2011;31:815-8.
12. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, et al. Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am J Hum Genet* 2013;93:289-97.