

Gastrointestinal Behçet hastalığı, myelodisplastik sendrom ve trizomi 8 birlikteliği: Olgu sunumu

Coexistence of gastrointestinal Behçet's disease, myelodysplastic syndrome and trisomy 8: A case report

© Erdal Bodakçı¹, © Nazife Şule Yaşar Bilge¹, © Neslihan Andıç², © Timuçin Kaşifoğlu¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Behçet hastalığı (BH) sistemik vaskülit olarak tanımlanır. Myelodisplastik sendrom (MDS) ise ineffectif eritropoez ile karakterize heterojen klonal bir hematolojik bozukluktur. Bazı çalışmalar MDS ve BH, özellikle intestinal Behçet arasında bir ilişki olduğunu ve trizomi 8'in her iki hastalıkta da önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Yayınlarda trizomi 8 varlığının özellikle intestinal Behçet tutulumu ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Burada MDS ile birlikte intestinal BH tanısı alan ve trizomi 8 pozitifliği olan bir olguyu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, myelodisplastik sendrom, trizomi 8

Abstract

Behçet's disease (BD) is a systemic vasculitis, while myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of clonal hematologic disorders characterized by ineffective hematopoiesis. Some studies suggest a relationship between MDS and BD, especially intestinal BD, and trisomy 8 seems to play an important role in both diseases. The presence of trisomy 8 is thought to be related to the intestinal involvement of BD. Here, we presented a case with the coexistence of intestinal BD, MDS, and trisomy 8.

Keywords: Behçet's disease, myelodysplastic syndrome, trisomy 8

Giriş

Behçet hastalığı (BH), tekrarlayan oral aftlar, genital ülserler, deri lezyonları, üveit, eklem, santral sinir sistemi, gastrointestinal ve vasküler tutulumla karakterize, multisistemik, enflamatuvar bir hastalıktır. İntestinal Behçet, intestinal lümeninde ülserasyonlar ve gastrointestinal semptomlarla karakterizedir. Basit bir ülserden hayatı tehdit edebilecek kanama ve perforasyona kadar geniş spektrumda tutulum gösterebilir, ayrıca refrakter ve immünoşüpresif tedaviye dirençli durumlar da görülebilir.

Myelodisplastik sendrom (MDS) kemik iliğinde hematopoetik hücrelerin bozulmuş üretimi, maturasyon yetersizliği ve periferik kanda sitopenilere sebep olan bir klonal bozukluktur. MDS ve BH patogenezindeki bazı genler 8. kromozom tarafından kodlanmaktadır.^[1] Olgu

raporlarının analizi trizomi 8 ile intestinal Behçet ve MDS arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.^[2] Burada MDS ile birlikte intestinal BH tanısı alan ve trizomi 8 pozitifliği olan bir olguyu sunuyoruz.

Olgu Sunumu

Otuz dokuz yaşında erkek hasta 2 ay önce başlayan halsizlik, iştahsızlık, çabuk yorulma şikayetlerine ek olarak dilde, yanak iç mukozasında tekrarlayan oral aftlar ve 1 ay önce skrotumda 2 adet aftöz ülser gelişmesi nedeni ile başvurdu. Öyküsünde bilinen başka hastalığı yoktu. Muayenesinde çok sayıda oral aft, skrotumda yeni iyileşmiş skarlı 2 adet ülser ve aktif 1 adet skrotal ülseri vardı. Ateşi 37,7 derecedeydi. Her iki diz ve ayak bileğinde artalajileri vardı. Laboratuvarında hemoglobin 8,4 gr/dL, lökosit 1500 u/L,

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Erdal Bodakçı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Tel.: +90 532 780 65 36 E-posta: drebodakci@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0402-1525

Geliş Tarihi / Received: 19.02.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 11.05.2020

Atıf / Cite this article as: Bodakçı E, Yaşar Bilge NŞ, Andıç N, Kaşifoğlu T. Coexistence of gastrointestinal Behçet's disease, myelodysplastic syndrome and trisomy 8: A case report. Ulus Romatol Derg 2021;13(3):134-136

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

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



nötrofil 900 uL, trombosit sayısı 185 bin, C-reaktif protein (CRP) 118 mg/L (0-5,0) idi. HLA- B51 testi pozitif ve paterji testi negatif saptandı. Yatışı esnasında karın ağrısı gelişen hastaya çekilen kontrastlı abdomen bilgisayarlı tomografide terminal ileumda duvar kalınlığı saptandı ve kolonoskopi yapıldı. Kolonoskopide terminal ileumda 1 adet derin ülser görüldü (Resim 1). Histopatolojik incelemede non-spesifik enflamasyon saptandı. Ayırıcı tanıda tüberküloz için bakılan Quantiferon negatif, PPD 4 mm ve akciğer grafisi normal idi ve patolojisinde kazeifikasyon nekrozu yoktu. Crohn hastalığı açısından histolojisinde granülom yokluğu, kolonoskopide segmental tutulum ve perianal tutulumun olmaması ve genital ülserin varlığı ile bu tanıdan uzaklaşıldı. Terminal ileumdaki ülserin tek ve derin olması, bağırsağın diğer bölümlerinde lezyon olmaması, biyopside enflamatuvar barsak hastalıkları lehine bulguların yokluğu, eş zamanlı oral aft ve genital ülserin olması ile Behçet ilişkili intestinal ülser düşünüldü. BH düşünülen hastada anemi ve nötropeniyi açıklayacak enfeksiyöz ve otoimmün diğer sebepler (ANA ve ENA testleri negatif) saptanmadı. Yapılan kemik iliği biyopsisinde hipoplazi, diseritropoes ve megakaryositik displazi saptandı. Karyotip analizinde 47 XXY, +8 (trizomi) saptanan hastaya 2016 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre MDS-MLD (myelodisplastik sendrom with multilineage dysplasia) ve IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System) skoru 1,9 olan MDS düşünüldü ve IPSS-R skoru düşük olması nedeni ile tedavisiz takip önerildi. Hastada mukokutanöz ve intestinal tutulumlu BH ile MDS birlikteliği düşünüldü. MDS için tedavi endikasyonu olmayan hastaya BH'nin intestinal tutulumu için metilprednisolon (MP) 60 mg/gün başlandı. Tedricen azaltıldı. Hastanın karın ağrısı ve skrotal ülseri geriledi. Bir ay sonraki kontrolünde CRP değeri 8 mg/L geriledi. Takiplerinde hemoglobin ve lökosit



Resim 1. Terminal ileumda derin ülser

değerleri benzer seyretmekte olup MDS için ek bir tedavi ihtiyacı henüz olmadı. Kontrol kolonoskopi için hasta onay vermediğinden yapılamadı. Hasta takibinin 10. ayında olup stabil seyretmektedir. MP 4 mg/gün ve kolşisin 1 mg/gün tedavisi ile takibi devam etmektedir.

Tartışma

Literatürde yayınlanan önceki olgularda MDS ve BH'nin birlikte görülmeleri koincidental bir durum olarak yorumlanmaktaydı. Ancak son çalışmalar MDS zemininde otoimmün hastalıkların gelişebildiği ve özellikle de BH, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, relapsing polikondrit ve vaskülit gibi romatolojik hastalıkların sıklığının arttığı saptanmıştır.^[3] Trizomi 8 alleli MDS hastalarındaki genetik bozuklukların %6,5-16,3'ünde pozitif görülürken, BH ve MDS birlikteliği olan hastalarda bu oran %73,7 olarak saptanmış olup oldukça yüksektir.^[4,5] MDS ve BH olan hastaların çoğunda konvansiyonel immünoşüpresiflere dirençli gastrointestinal tutulum saptanmıştır.^[2]

Literatürde BH semptomları ile komplike olan, çoğunluğu Japonya ve Çin'den bildirilen yaklaşık 54 trizomi 8 pozitif MDS olgusu saptanmıştır.^[6,7] Öte yandan izole BH tanılı hastalarla karşılaştırıldığında, MDS ile birlikte BH olan hastaların daha sık gastrointestinal lezyonlara (%67,9'a karşı %15,5), daha az sıklıkta göz lezyonlarına (%11,1'e karşı %69,1) ve daha düşük HLA-B51 prevalansına (%36,7'ye karşı %54,9) sahip olduğu görülmektedir.^[2] Bizim olgumuzda HLA B51 pozitif saptandı, ancak literatüre benzer şekilde göz tutulumu yoktu.

BH'de lökosit fonksiyonlarından kemotaksiste, süperoksid sentezinde ve enflamatuvar mediatörlerden IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) üretiminde artış görülür.^[8] MDS ve BH patogeneğinde yer alan bazı genler 8. kromozom tarafından kodlanmaktadır. Bunlardan biri IL-7'yi kodlayan gen olup barsak epitelyal hücrelerinin üretimini ve proliferasyonunu sağlamaktayken trizomi 8 varlığında bu görevi yerine getiremediğinden akut ve ülserli kolitlerin oluşumuna sebep olmaktadır.^[9] Literatürde önce MDS sonra BH ya da tersine önce BH sonra MDS tanısı alan hastalar olduğu gibi bizim hastamızda olduğu gibi eş zamanlı tanı alan olgular da mevcuttur.

MDS ve BH birlikteliğinde tedavide immünoşüpresif ajanların, özellikle steroid, siklosporin A ve TNF- α inhibitörleri kullanılmasının Behçet ilişkili klinik bulguları iyileştirdiği ve MDS ilişkili sitopenilere olumsuz etki etmediği görülmüştür. MDS ilişkili sitopeniden dolayı immünoşüpresif tedavinin kısıtlılığı söz konusu olmakta, özellikle de enfeksiyon sıklığının da artması bazı kısıtlılıklar oluşturmaktadır. Glukokortikoidlere dirençli MDS ve

BH benzeri özelliklere sahip hastalar, BH için kullanılan immünoşüpresif ajanlardan ziyade, MDS'ye yönelik tedavi yaklaşımlarından daha fazla fayda sağlayabilmektedirler.^[10] MDS'li hastalarda hematopoetik kök hücre nakli ile Behçet ilişkili klinik bulguların da başarılı bir şekilde tedavi edildiği olgular bildirilmiştir.^[11]

Sonuç

BH sitopeninin beklenmediği klinik bir tablodur. Eğer sitopeni varsa öncelikli olarak MDS araştırılmalıdır. Ayrıca trizomi 8 için karyotip analizi yapılmalıdır. Tersine MDS tanısı olan bir hastada tekrarlayan oral aft, genital ülserler ve/veya intestinal ülser eşlik ediyorsa BH açısından değerlendirmelidir.

Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunda olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.B., N.Ş.Y.B., N.A., T.K., Dizayn: E.B., N.Ş.Y.B., N.A., T.K., Veri Toplama veya İşleme: E.B., N.Ş.Y.B., N.A., T.K., Analiz veya Yorumlama: E.B., N.Ş.Y.B., N.A., T.K., Literatür Arama: E.B., N.Ş.Y.B., N.A., T.K., Yazan: E.B., N.Ş.Y.B., N.A., T.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Sutherland GR, Baker E, Fernandez KE, et al. The gene for human interleukin 7 (IL-7) is at 8q12-13. *Hum Genet* 1989;82:371-2.
2. Tada Y, Koarada S, Haruta Y, Mitamura M, Ohta A, Nagasawa K. The association of Behçet's disease with myelodysplastic syndrome in Japan: a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:(Suppl 42)S115-9.
3. Marisavljević D, Kraguljac N, Rolović Z. Immunologic abnormalities in myelodysplastic syndromes: clinical features and characteristics of the lymphoid population. *Med Oncol* 2006;23:385-91.
4. Chen G, Zeng W, Miyazato A, et al. Distinctive gene expression profiles of CD34 cells from patients with myelodysplastic syndrome characterized by specific chromosomal abnormalities. *Blood* 2004;104:4210-8.
5. Lin YC, Liang TH, Chang HN, Lin JS, Lin HY. Behçet disease associated with myelodysplastic syndrome. *J Clin Rheumatol* 2008;14:169-74.
6. Toyonaga T, Nakase H, Matsuura M, et al. Refractoriness of intestinal Behçet's disease with myelodysplastic syndrome involving trisomy 8 to medical therapies—our case experience and review of the literature. *Digestion* 2013;88:217-21.
7. Shen Y, Ma HF, Luo D, Cai JF, Zou J, Guan JL. High incidence of gastrointestinal ulceration and cytogenetic aberration of trisomy 8 as typical features of Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome: a series of 16 consecutive Chinese patients from the Shanghai Behçet's disease database and comparison with the literature. *Biomed Res Int* 2018;2018:8535091.
8. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behçet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J* 1997;38:350-8.
9. Watanabe M, Uveno Y, Yamazaki M, et al. Mucosal IL-7-mediated immune responses in chronic colitis-IL-7 transgenic mouse model. *Immunol Res* 1999;20:251-9.
10. Yilmaz U, Ar MC, Esatoglu SN, et al. How to treat myelodysplastic syndrome with clinical features resembling Behçet syndrome: a case-based systematic review. *Ann Hematol* 2020;99:1193-203.
11. Asano T, Sato S, Furuya MY, et al. Intestinal Behçet disease associated with myelodysplastic syndrome accompanying trisomy 8 successfully treated with abdominal surgery followed by hematopoietic stem cell transplantation: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17979. doi:10.1097/MD.00000000000017979.