

İntrakardiyak trombüs gelişen Behçet hastalıklı bir çocuk hasta

Intracardiac thrombus in a child with Behcet disease

Zahide Ekici Tekin*, Gülçin Otar Yener*, Dolunay Gürses**, Selçuk Yüksel*

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji BD, Denizli, Türkiye

**Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji BD, Denizli, Türkiye

Özet

Çocukluk çağında çok nadir görülen Behçet hastalığı kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Behçet hastalığı her boyuttaki arter ve venleri tutabilen yegâne vaskülit olup yoğun inflamasyona ikincil olarak venlerde tromboza yatkınlık gelişirken, arterlerde anevrizma, tromboz ya da darlık oluşabilmektedir. Behçet hastalarında çok daha nadir olarak intrakardiyak tromboz görülebilmektedir. Behçet hastalığının bu nadir komplikasyonları, morbidite ve mortaliteyi belirlemede çok önemli olduğu için bir an önce tanınıp tedavi edilmelidir. Bu yazı ile intrakardiyak tromboz gelişmiş Behçet hastalığı tanımlı çocuğa tanı ve tedavi amaçlı nasıl yaklaştığımız hakkında bilgi verilmiştir.

Pam Tıp Derg 2017;10(3):290-293

Anahtar sözcükler: Behçet Hastalığı, romboz, İntrakardiyak tromboz, İmmünesupresif tedavi.

Abstract

Behcet disease is a chronic, systemic inflammatory disease which is seldom seen in childhood. Behcet disease is the only vasculitis that can affect arteries and venules in all sizes. Thrombosis may occur in venules due to inflammation and likewise aneurysm, thrombosis or stenosis may occur in arteries. More rarely, intracardiac thrombosis can be observed. These rare complications of Behcet disease are very important in determining morbidity and mortality and they should be recognized and treated as soon as possible. This article provides information about how we managed a child with Behcet disease suffering from intracardiac thrombosis.

Pam Med J 2017;10(3):290-293

Keywords: Behcet disease, Thrombosis, Intracardiac thrombosis, Immunosuppressive.

Giriş

Behçet Hastalığı kronik, rekürren, multi-sistemik bir ilerleyişe sahip, her boyuttaki ven ve arterleri tutabilen vaskülitik bir sendromdur [1]. Hastalığın sık görülen klinik bulguları tekrarlayan oral ve/veya genital aftöz ülserler, deri, göz, eklem, sindirim ve merkezi sinir sistemindeki yangısal lezyonlardır. Hastalık ortalama olarak dördüncü dekat gibi ortaya çıkmakla beraber nadir olarak çocukluk yaş grubunda da tespit edilebilmektedir ve tüm olguların ancak % 1-3'ü çocuk hastadır [2]. İntrakardiyak trombüs, hastalığın seyirinde nadir görülen ama mortalitesi yüksek seyreden bir komplikasyondur.

Bu yazıda, Behçet hastalığının zaten çok nadir görüldüğü çocukluk çağında daha da nadir görülen bir komplikasyonuna -intrakardiyak trombüse- dikkat çekilmek istenmiştir.

Olgu sunumu

On beş yaşında erkek hasta öksürük, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve bacaklarında ağrılı şişlikler şikâyetleri ile hastanemize başvurdu.

Hastanın öz geçmişine göre 11 yaşından itibaren başlayan ve tekrar eden ağız yaralarına sonradan bacaklarında çıkan ağrılı lokal şişliklerin eklendiği ve bunların da tekrarlaması nedeniyle başka bir sağlık kurumunda Behçet hastalığı tanısı aldığı ve son 1 yıldır üveitinin geliştiği öğrenildi. Hastaya ilk dönemde kolşisin tedavisi başlandığı, gözü için lokal damlalar verildiği ancak hastanın bu tedaviyi düzenli kullanmadığı öğrenildi. Hasta, ilave olarak son 1 yılda ortaya çıkan üveitinin hızla ilerlediğini, verilen ilave tedavileri de (oral prednizolon, oral azatiopürin) düzenli kullanmadığını belirtti.

Hastanın soy geçmişinde Behçet hastası olan dayısının kalp problemi nedeni ile genç yaşta öldüğü öğrenildi.

Selçuk Yüksel

Yazışma Adresi: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji BD, Denizli, Türkiye
e-mail: selcukyuksele@yahoo.com

Gönderilme tarihi: 06.04.2017

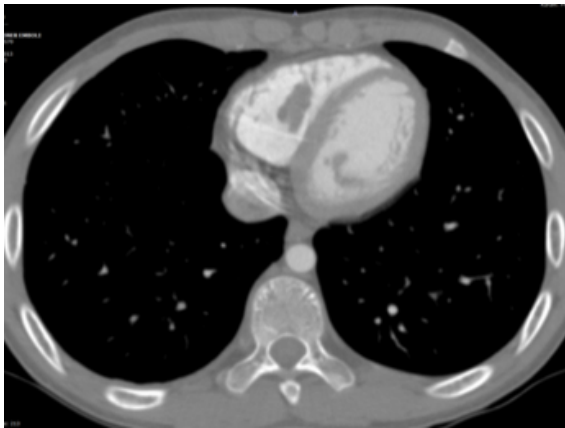
Kabul tarihi: 07.05.2017

Hastanın fizik incelemesinde erkek cinsiyette, pubertesini tamamladığı ancak ağırlık [42 kg (<%3)] ve boy [158 cm (<%3)] olarak yaşlılarından geri olduğu tespit edildi. Vücut ısısı 36,5°C, solunum sayısı 24/dk, kalp tepe atımı 82/dk ve kan basıncı 90/60 mmHg saptandı. Hastanın genel durumu orta-iyi düzeyde, soluk görünümdeydi. Göğüs ağrısı olmakla birlikte soluk alıp vermekte güçlük çekmiyordu. Cildinde geçirilmiş eritema nodozuma ait ekimotik alanlar ile yer yer yeni lezyonlar olduğu gözlemlendi. Aktif üveit bulgusu olmayan hastanın sağ gözünde geçirilmiş ataklara bağlı görme kaybı tespit edildi. Batında sağ üst kadranda hassasiyetin dışında gastrointestinal sistemde özellik tespit edilmedi. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Hastanın laboratuvar değerlendirmesinde tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, elektrolit değerleri normal, ancak akut faz değerleri ve karaciğer enzimleri yüksek saptandı (Tablo 1). Posteroanterior akciğer grafisinde sağ taraf diafragma düzensizlik ve nodüler görünüm, tüm batın ultrasonografisinde en büyüğü 10×15 mm olan çok sayıda lenf nodülü, ekokardiografide sağ ventrikül içinde trabeküler kaslarla bağlantılı 15×8 mm büyüklüğünde kitle tespit edildi. Kitlenin ayırıcı tanısı için toraks bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi yapıldı. İncelenen kesitlerde sağ ventrikülde trombüsle uyumlu 22×9 mm çaplı kitle ve akciğer sağ tarafta daha belirgin olmak üzere muhtemelen geçirilmiş enfarkta sekonder bilateral alt loblarında fibrozis ve konsolide alanlar olduğu görüldü (Şekil 1).

Tablo 1. İlk Başvuru Anında Laboratuvar Bulguları

Tetkik Sonuçları		Normal
Beyaz küre (K/uL)	11.70	4-10.8
Hemoglobin (g/dL)	12.7	12-18
Trombosit (K/uL)	487	130-400
Aspartat aminotransferaz (IU/L)	71	<40
Alanin aminotransferaz (IU/L)	141	<41
Üre (mg/dL)	15	<50
Kreatinin (mg/dL)	0.49	0.67-1.17
Troponin (ng/mL)	0.005	<0.014
Sodyum (mmol/L)	137	136-145
Potasyum (mmol/L)	4.37	3.5-5.1
Klor (mmol/L)	97	98-107
Kalsiyum (mg/dL)	9.56	8.4-10.2
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/ saat)	40	<20
c- Reaktif Protein (mg/dL)	1.70	<0.5
Fibrinojen (mg/dL)	278	238-498



Şekil 1. İlk başvuru anında sağ ventrikül içinde hipodens lobüle trombüs (ok ile işaretli)

Tespit edilen lezyonları intrakardiyak trombüs ve akciğerde mikro emboliler ile uyumlu olan hastaya metilprednizolon (30mg/kg/g) 1 gr/gün olacak şekilde 3 gün birbiri ardınca uygulandı, 1 gr/gün siklofosfamid (750 mg/m²) ile mesna verildi ve ardından 60 mg/gün prednizolon başlandı. Tedaviye enoksiparin sodyum (2 mg/kg/g) eklendi. Günlük kolşisin, prednizolon (doz azaltılarak devam edildi) ve enoksiparin tedavisi ile birlikte aylık siklofosfamid toplamda 6 kez olacak şekilde her ay uygulandı. Tedavi süresince yeni deri lezyonu, üveit atağı ya da trombüs oluşmadı. Hastanın trombofili panelinde Faktör 5 Leiden (G1691A) heterozigot mutasyon, protrombin (G20210A) heterozigot mutasyon ve MTHFR (A1298C)

heterozigot polimorfizm olduğu saptandı. Seri kontrol ekokardiografiler ile intrakardiyak kitlenin küçüldüğü gözlemlendi. Tedavinin 6. ayında yapılan toraks BT anjiyografide intrakardiyak kitlenin ve akciğerlerdeki opasitenin tamamen kaybolduğu belirlendi (Şekil 2).



Şekil 2. Tedavinin 6. ayında belirgin gerilemiş trombus (ok ile işaretli), normal sağ ventrikül.

Tartışma

Çocukluk döneminin nadir hastalığı olan Behçet hastalığında tanı koyarken 2015 yılında çok merkezli olarak belirlenen kriterlerden faydalanılmakta [3] ve buna göre her bir kriter 1 puan değerinde olup, tanı için 3 ve üzeri kriter gerekmektedir (Tablo 2). Yeni kriterler paterji testini içermemektedir. Hastamızda yeni tanı kriterlerinden tekrarlayan aftöz ülserler ile beraber göz (üveit), deri (eritema nodozum) ve vasküler (intrakardiyak tromboz) tutulum mevcuttu.

Tablo 2. Pediatrik Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri 2015 [3]

Kriterler	Tanımlama	Puan
Tekrarlayan aftöz ağız yaraları	Yılda en az 3 atak	1
Genital ülser	Geçirilmiş lezyon izi	1
Göz tutulumu	Ön ya da arka üveit, Retinal vaskülit	1
Cilt tutulumu	Eritema nodozum, Akneiform lezyon, Nekrotik folikül	1
Nörolojik belirtiler	İzole baş ağrısı dışındaki belirtiler	1
Vasküler belirtiler	Venöz ya da arteriel tromboz, Anevrizma	1

*3 ve daha fazla kriter tanı koydurucu

Behçet hastalığının vasküler tutulumunun tedavisinin, ağır sistemik tutulumla seyreden diğer vaskülitler gibi, sistemik immunsupresifler ile olacağı yönünde yaygın kanaat olsa da, bu konuda henüz kontrollü prospektif çalışmalar mevcut değildir [11]. Ancak immunsupresif kullanımının nüksleri azalttığı ve ömrü uzattığına dair retrospektif yayınlar mevcuttur [5,9]. Bu

Behçet Hastalığına bağlı kardiyovasküler tutulum ve tromboz çocukluk çağına oldukça nadir olsa da prognozu ve mortaliteyi çok etkilediği için, izlem ve tedavide ön plana çıkmaktadır [4]. Behçet hastalığında trombozun neden ve nasıl geliştiği tam olarak bilinmese de, hastalık karakteristik olarak her boyuttaki arter ve venleri tutabilen inflamatuvar vaskülitik bir sendromdur. Hiperkoagülabiliteden ziyade bu inflamatuvar süreçteki endotel hasarı ve endotel disfonksiyonunun tromboza yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir [5]. Saadoun ve arkadaşlarının [6] yaptığı çalışmada Behçet hastalığı ile takip edilen 817 çocuk ve erişkin hastada ölümlerin ana nedeninin vasküler tutulumlar olduğu tespit edilmiştir. Genç yaş (15-25 yaş) ölümlerin erkek cinsiyet, arteriyel tutulum ve sık atak geçirme ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve Behçet hastalığının seyrinde venlerde tromboz; arterlerde tromboz, anevrizma ve darlık gelişebildiği bilinmektedir. Oldukça nadir gelişen kardiyak tutulum ise en sık intrakardiyak tromboz olarak görülmektedir [7]. İntrakardiyak tromboz gelişen vakalarda, pulmoner arter tutulumu sıklıkla eşlik ettiği için pulmoner arter mutlaka toraks BT anjiyografi ile değerlendirilmelidir [5,8]. Desbois ve arkadaşları, [9] takip ettikleri Behçet hastalarını retrospektif olarak taradıklarında vakaların %36,7'sinde tromboz geliştiğini saptamışlardır. Pediatrik serilerde ise vasküler tutulum % 5-20 arasında bildirilmiştir [3,10]. Hastamızın da sağ ventrikülde intra kardiyak tromboz ile akciğer parankiminde mikro embolileri mevcuttu.

da ilk tanı anından beri etkin anti-inflamatuvar ve immunsupresif tedavi yapılması ile Behçet hastalığının hayatı tehlikeye sokabilen tromboz, oklüzyon ve anevrizma gibi vasküler komplikasyonların daha iyi kontrol edilebileceğini düşündürmektedir [12,13]. Hastamızda ilk tanı anında kolşisin, üveit geliştiğinde de ek olarak azatiopürin dış merkezce başlanmıştır. Ancak

hastamız bu tedavileri düzenli kullanmamıştır. Bize başvurusunda vasküler tutulum ve intrakardiyak tromboz tespit edilince biz de ilk olarak 3 gün yüksek doz metil prednizolon ve ardından yüksek doz siklofosfamid (her ay, 6 kez) tedavisine başladık ve günlük prednizolon ile tedavisine devam ettik. Siklofosfamid tedavisi sonrası en az 6 ay devam etmek üzere azatiopürin (2 mg/kg/g, po) ve düşük doz prednizolon (10 mg/g, po) tedavisi planlandı. Kolşisin tedavisine devam edildi. Behçet hastalığının tedavisinde kontrollü çalışmaların henüz yapılamadığı ve söz birliğinin sağlanmadığı diğer bir konu tromboz tedavisine antikoagülan eklenip eklenmemesidir [14,15]. Tayer-Shifman [15] ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Behçet hastalığına bağlı venöz tromboz söz konusu olduğunda Amerikalı ve İsraili erişkin romatologların önemli bir kısmı antikoagülan (varfarin, heparin) olumlu bakarken, Türk romatologların sadece % 40-44'ü antikoagülan uygulayacağını beyan etmiştir. Çocuklarda yapılan çok merkezli çalışmada tromboz gelişmiş 21 hastanın 5 tanesine antikoagülan, 3 tanesine anti-trombosit tedavi uygulanmıştır [16]. Biz de hastamıza intrakardiyak trombozu olduğu için bu konuda söz birliği olmamasına rağmen antikoagülan verdik ve tedaviyi altıncı ayın sonunda tamamladık. Tromboz için Behçet hastalığı tek başına risk faktörü olsa da tromboza yatkınlık oluşturan diğer nedenler de ihmal edilmeyip gözden geçirilmelidir. Daha önce de bahsi geçen Behçet hastalığı nedeni ile takipli 21 çocuk hastanın yapılan trombofil tetkiklerinde 4 hastada antikardiolipin antikoları, 2 hastada protein C düşüklüğü, 1 hastada lupus antikoagülanı tespit edilmiştir (16). Hastamızda ise Faktör 5 Leiden (G1691A) heterozigot mutasyon, protrombin (G20210A) heterozigot mutasyon ve MTHFR (A1298C) heterozigot polimorfizm olduğu görüldü.

Sonuç olarak Behçet hastalığı tanısı ile takip edilen çocuk hastalarda çok nadir ama bir o kadar yüksek mortalite nedeni olan vasküler tutulumlara dikkat edilmeli. Özellikle de tedavi uyumu iyi olmayan hastalarda komplikasyonların daha şiddetli gelişebileceği unutulmamalı, tromboz gelişen hastalarda buna neden olabilecek diğer nedenler de mutlaka kontrol edilmelidir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

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. Yüksel S, Becerir T, Evrengül H, et al. Intracardiac thrombus in a child with Behçet's disease. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:365.
3. Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis* 2016;75:958-964.
4. Yazici H, Esen F. Mortality in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:138-140.
5. Seyahi E. Behçet's disease: how to diagnose and treat vascular involvement. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:279-295.
6. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, et al. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2010;62:2806-2812.
7. Mogulkoc N, Burgess MI, Bishop PW. Intracardiac thrombus in Behçet's disease: a systematic review. *Chest* 2000;118:479-487.
8. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine* 2012;91:35-48.
9. Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2012;64:2753-2760.
10. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, et al. Clinical features in Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998;132:721-725.
11. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-1662.
12. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, Koh EM, Cha HS. Treatment of venous thrombosis associated with Behçet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol* 2008;27:201-205.
13. Kucukoglu RS, Kose A, Kayabalı M, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:919-921.
14. Seyahi E, Yazici H. To anticoagulate or not to anticoagulate vascular thrombosis in Behçet's syndrome: an enduring question. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:3-4.
15. Tayer-Shifman OE, Seyahi E, Nowatzky J, Ben-Chetrit E. Major vessel thrombosis in Behçet's disease: the dilemma of anticoagulant therapy – the approach of rheumatologists from different countries. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:735-740.
16. Krupa B, Cimaz R, Ozen S, Fischbach M, Cochat P, Kone-Paut I. Pediatric Behçet's disease and thromboses. *J Rheumatol* 2011;38:387-390.