

VIII. Aydın Romatoloji Günleri

Ana Tema: Her yönüyle Behçet Hastalığı

27-29 Ekim 2023

Behçet Hastalığı: Vasküler Tutulum



Dr. Vedat Hamuryudan
İÜ-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Emekli Öğretim Üyesi

Behçet sendromu: Değişken damar vaskülit

- Her tip ve çapta damarı tutar.
- Venöz tutulum daha siktir.
- Damar tutulumu sıklığı:%25-%50
- Erkeklerde venöz tutulum riski kadınlara göre yüksek (HR: 6,0; %95GA:1,7-21)

Damar tutulum sıklığı takip süresiyle ilişkili

	Present at Initial Visit No. (%)	Onset Later No. (%)	Total No. (%)	Died No. (%)	Median (IQR) Years Elapsed after Onset of Disease as Defined by Fulfilling Diagnostic Criteria
Male patients (n = 262)					
All vascular disease	80 (30.5)	49 (18.7)	129 (49.2)	17 (6.5)	2.0 (2.0–5.5)
Arterial large-vessel disease	4 (1.5)	16 (6.1)	20 (7.6)	10 (3.8)	7.0 (2.0–14.0)
Pulmonary arterial aneurysm	1	9	10	9	5.0 (2.0–10.0)
Abdominal aorta aneurysm	1	4	5	1	7.0 (2.0–14.0)*
Peripheral artery aneurysm	1	3	4	0	
Carotid artery occlusion	1	0	1	0	
Venous large-vessel disease	11 (4.2)	25 (9.5)	36 (13.7)	7 (2.7)	5.0 (2.0–10.0)
Vena cava occlusion	11	22	33	4	
Budd-Chiari syndrome	0	3	3	3	
Deep vein thrombosis of lower extremities	65 (24.8)	8 (3.1)	73 (27.9)	0	2.0 (0.0–7.0)
Female patients (n = 125)					
All vascular disease	2 (1.6)	5 (4.0)	7 (5.6)	0	14.0 (1.0–15.0)
Arterial large-vessel disease	0	1 (0.8)	1 (0.8)		14.0
Vena cava occlusion	0	2 (1.6)	2 (1.6)		14.0, 15.0
Deep vein thrombosis	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (3.2)		0.0, 1.0, 9.0, 17.0

Cerrahpaşa'ya 1977-83 arası kaydolmuş 387 hastanın 20 yıllık prognoz çalışması

Damar tutulumu sıklığı:

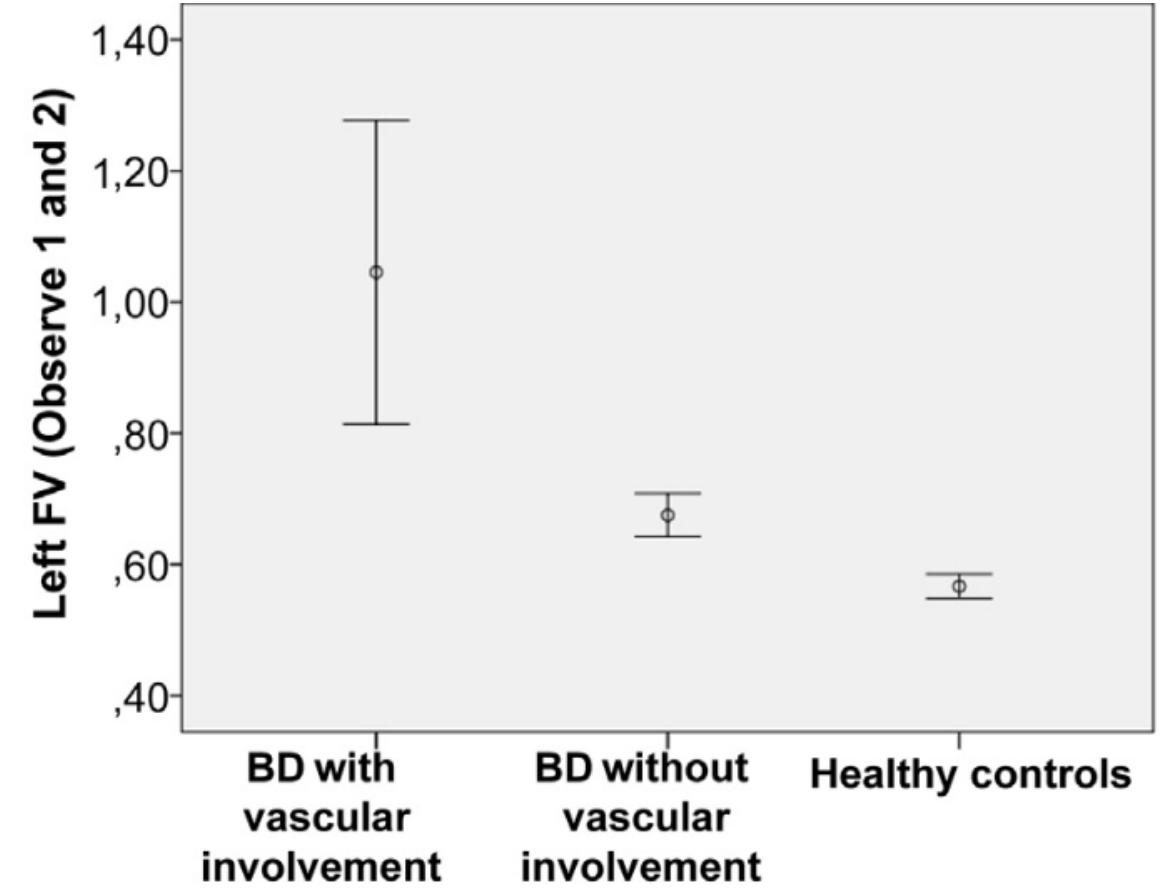
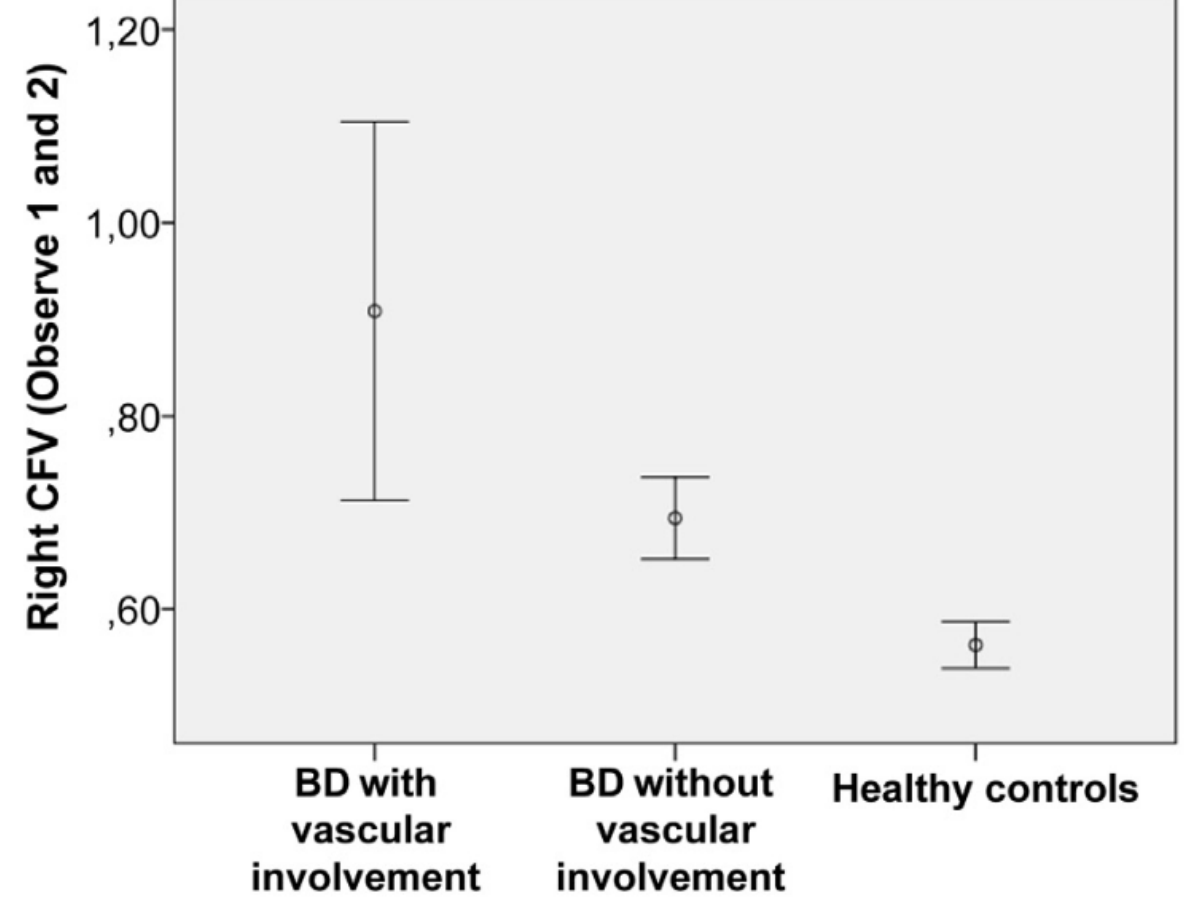
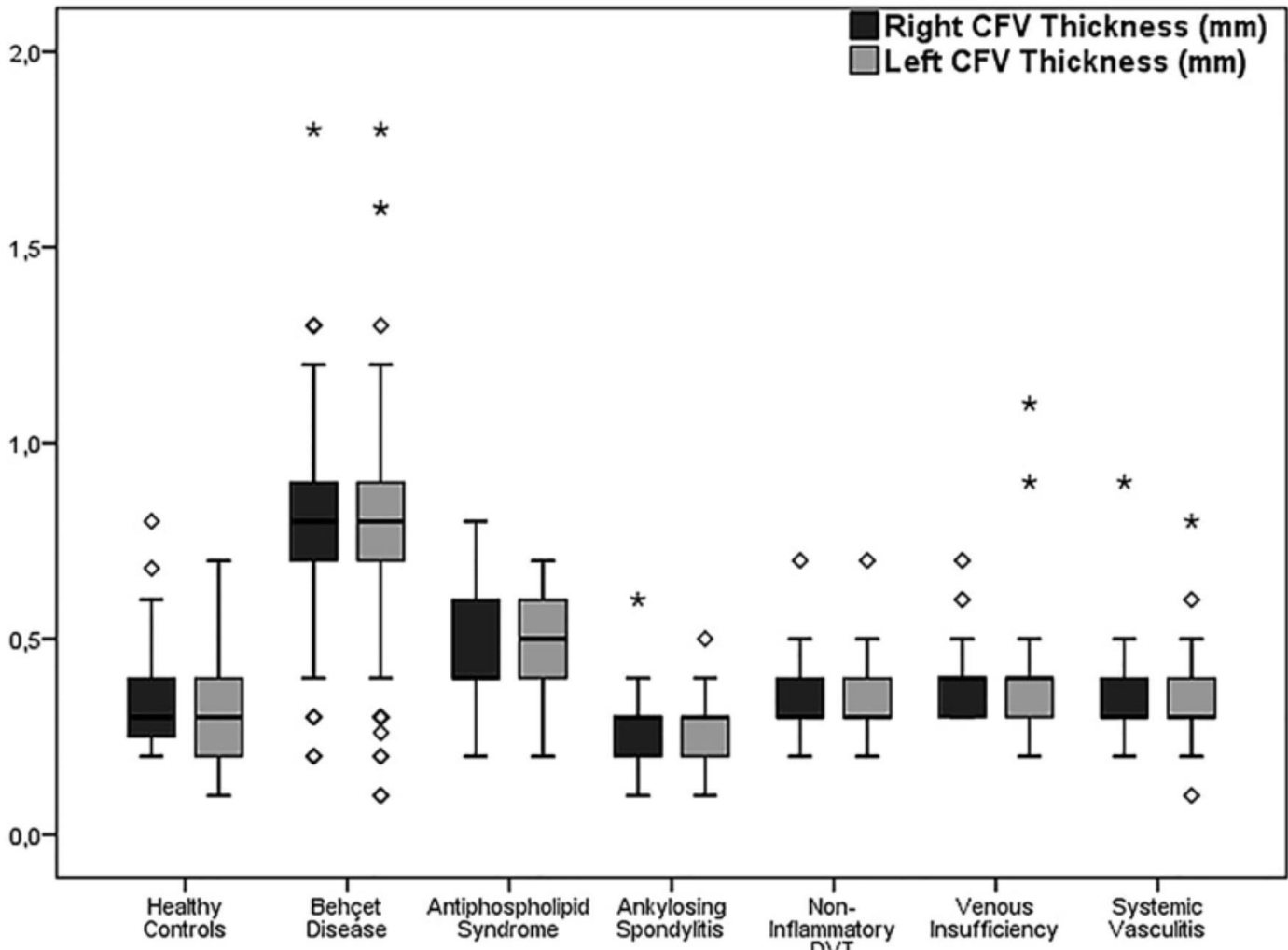
Erkek hastalar: İlk vizit: %31 - son vizit: %49

Kadın hastalar: İlk vizit: %1,6 - son vizit: %5,6

Vaskülit, ama kendine has özellikleri var!

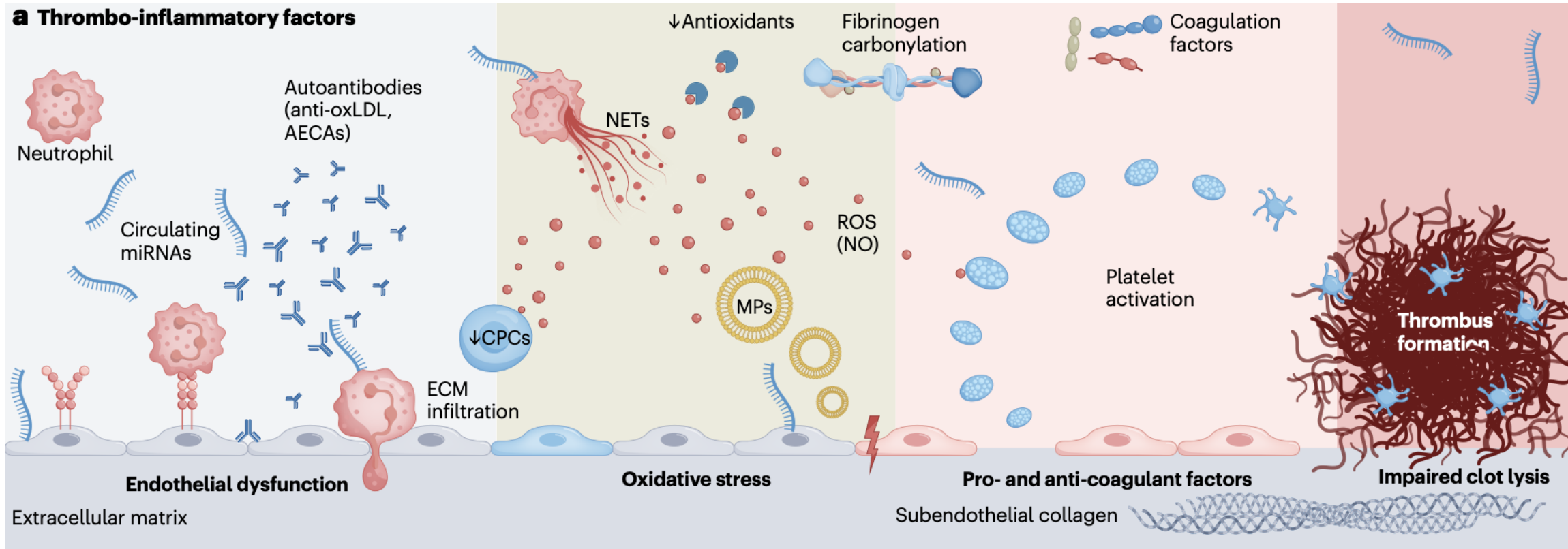
- **Klasik vaskülitlerde** görülen panarterit, intima-media kalınlığı, granülom, immün depozit birikimi, nekrotizan vaskülit, yoktur.
- Ne var?
 - **Venler:** Damar duvar kalınlaşması, damar duvarına sıkı yapışık organize trombüs ile tıkalı damar lümeni ve enflamatuvar hücreler
 - **Arterler:** Elastik liflerde bozulma, obliteratif bir endarterit, anevrizma&psödoanevrizma gelişimi, vaza vazarum ve adventisya etrafında enflamatuvar hücre enfiltrasyonu. İleri aşamalarda yoğun periadvensiyal ve intimal fibrozis gelişimi.

BS'de klinik olarak venöz tutulum olmasa da ven duvarı kalın



Alibaz-Öner F, ve ark. Rheumatology 2020
Seyahi E, ve ark. J Vasc Surgery 2019

Enflamasyon = Tromboz



b Traditional thrombophilic factors

Autoantibodies (aPL)
↓NO
↑ADMA

Hyperhomocysteinaemia
↑MDA

Anticoagulant molecule impairment

- Dysfunctional thrombomodulin
- ↓APC levels
- APCR (Leiden mutation)
- ↑TFPI

Impaired coagulant factors

- Prothrombin G20210A
- ↓ETP

Impaired tPA action

- ↓tPA levels
- ↑tPA activity
- ↑ Levels of PAI1, TAFI, vWF

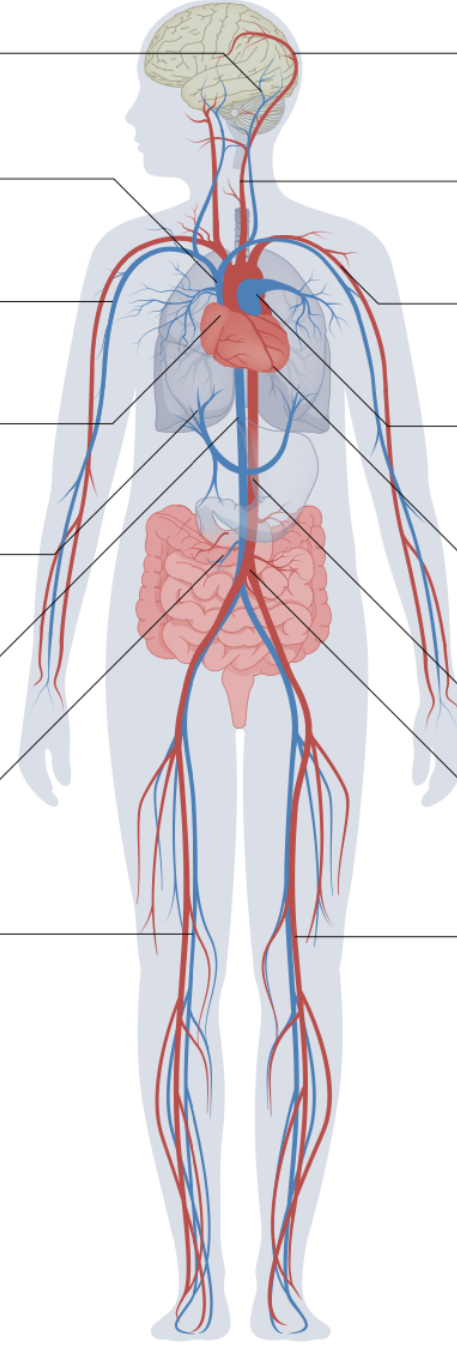
Disregüle mikro RNA'lar granülosit enfiltrasyonunu indükleyerek endotel disfonksiyonuna ve nötrofillerden trombojenik NET salınımını artırarak trombosit aktivasyonuna yol açar.

venous involvement

- Cerebral venous sinus thrombosis
- Superior vena cava thrombosis
- Upper-extremity venous thrombosis
- Intracardiac thrombosis
- Budd-Chiari syndrome
- Inferior vena cava thrombosis
- Visceral venous thrombosis
- Lower-extremity venous thrombosis

Arterial involvement

- Cerebral arterial aneurysms or thrombosis
- Carotid artery aneurysms
- Subclavian and upper-extremity artery aneurysms or thrombosis
- Pulmonary artery involvement
- Coronary artery aneurysms
- Thoracic and abdominal aortic aneurysms or thrombosis
- Visceral arterial aneurysms or thrombosis
- Lower-extremity artery aneurysms or thrombosis



- Venöz tutulum erken belirtidir (ilk 5 yıl) - bazen ilk belirti de olabilir.
- Nükslerle seyreder - (aynı yer ya da başka yer).
- Ateş, akut faz yüksekliği sıkça eşlik eder. Bettiol A, ve ark. Nat Rev Rheumatol 2023

Bazı damar tutulumları birlikte gider

- Serebral venöz sinüs trombozu - Pulmoner arter tutulumu,
- İntrakardiyak tromboz - Pulmoner arter tutulumu
- Derin ven trombozu - Pulmoner arter tutulumu
- Budd-Chiari - inferior vena kava trombozu



Venöz tutulum: Tüm damar tutulumunun %85'i

- Derin ven trombozu
- Süperfisiyel tromboflebit
- Süperiyor & inferiyor vena kava tutulumu
- Serebral ven trombozu
- Budd-Chiari sendromu
- İntrakardiyak tromboz
- Diğerleri: Brakiyal ven trombozu, portal ven trombozu

Yüzeyel tromboflebit

- En sık görülen damar tutulumu tipi
- Damar içi enjeksiyon sonrası gelişebilir
- Sıklıkla derin ven trombozuna eşlik eder
- Daha ciddi damar tutulumunun öncüsü kabul edilir.
- Eritema nodozumla karışabilir



Eritema nodozum



Süperfisyel tb



Derin ven trombozu

- Bütün damar tutulumunun %70'i
- Çoğunlukla alt ekstremitelerde
- Erken gelişir: (pulmoner arter, serebral ven trombozu gibi)
- Diğer DVT'lere göre Behçet DVT'si:
 - Daha sık bilateral
 - Diffüz (poplitealden VKİ'ye kadar)
 - Tekrarlayıcı (1 yılda %45)
 - Şiddet skoru daha yüksek
 - Rekanalizasyon düşük



Derin ven trombozu: klinik ve sonuçları

- Eritemli endürasyon: %77
- Bacak ağrısı: %74
- Variköz venler: %68
- Ödem: %61
- Hiperpigmente cilt: %58
- Klodikasyo intermitens: %36
- Staz ülseri: %17

Post-trombotik sendrom:

*Ağır PTS (CEAP=>4): Behçet'liler %51, kontrol %8
(1 yıllık DVT'li Behçet: %30, Kontrol: %8)*



Büyük ven tutulumu

- Vena kava superior
- Vena kava inferior
- Hepatik venler
- Budd – Chiari sendromu:
 - Cerrahpaşa: 43 hasta (40 E)
 - 37 hasta izole veya eşlik eden VKI tutulumu var
 - Sağkalım: 1 yıl: %73; 2 yıl: %43
 - Tanı sırasında karaciğer semptomu olmaması ve intrahepatik kollateral gelişimi sağ kalıma olumlu etkili



Intrakardiyak trombüs

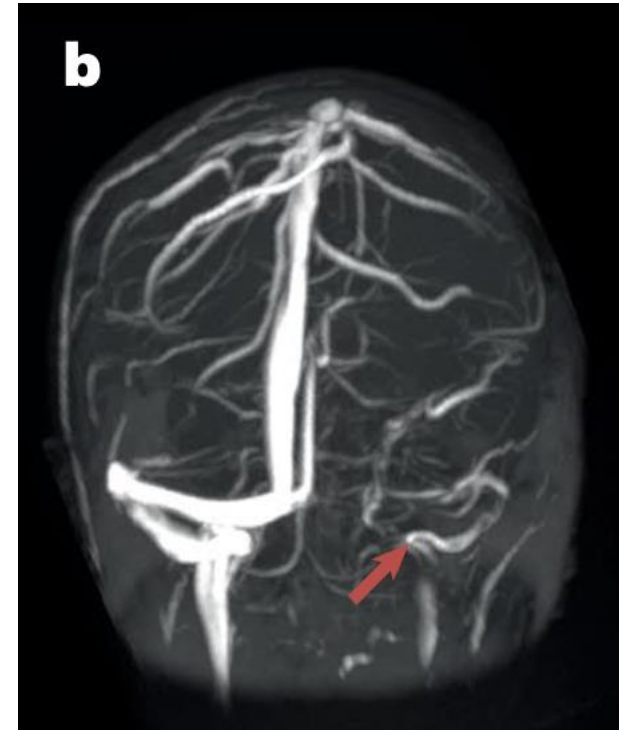
- Sağ kalp boşluğunda, hemen tamamen erkeklerde
- Pulmoner arter tutulumu (%72) ve venöz tromboz (%45) ilişkili



Sağ ventrikül içi trombüs: BT ve EKO görüntüsü

Serebral sinüs trombüsü

- 820 hastalık Fransız serisinde: %8
 - Baş ağrısı: %97; Papilla ödemi: %63; KİBAS: %19;
 - Tedaviye iyi yanıt (1 ayda %90)
- DST'lilerde:
 - Parenkimal MSS daha az
 - Pulmoner arter tutulumu ile sıkı ilişkili



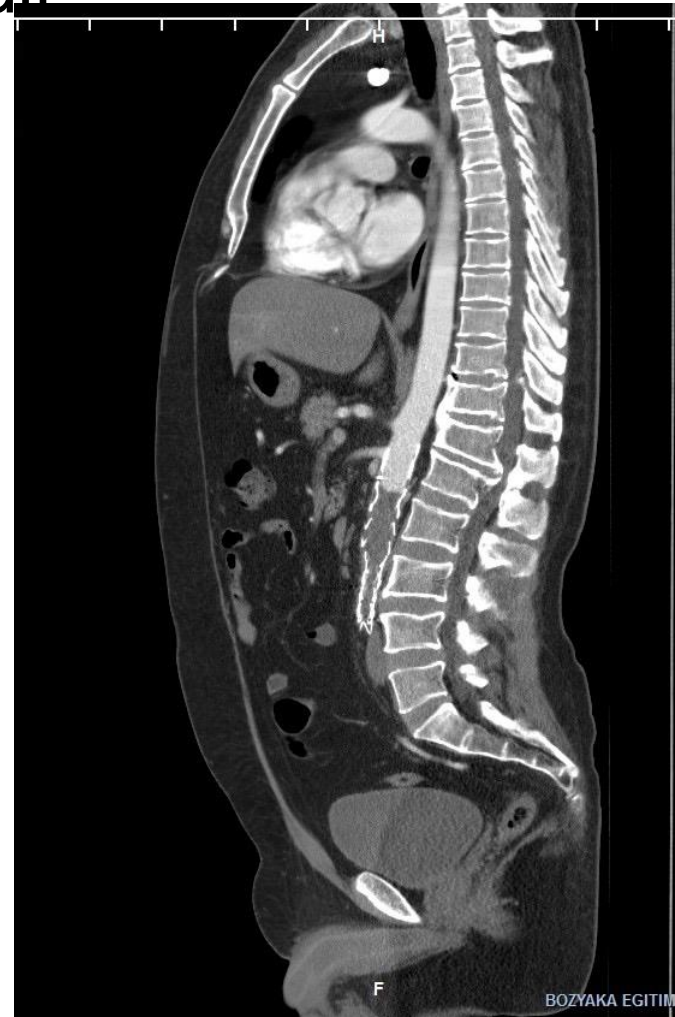
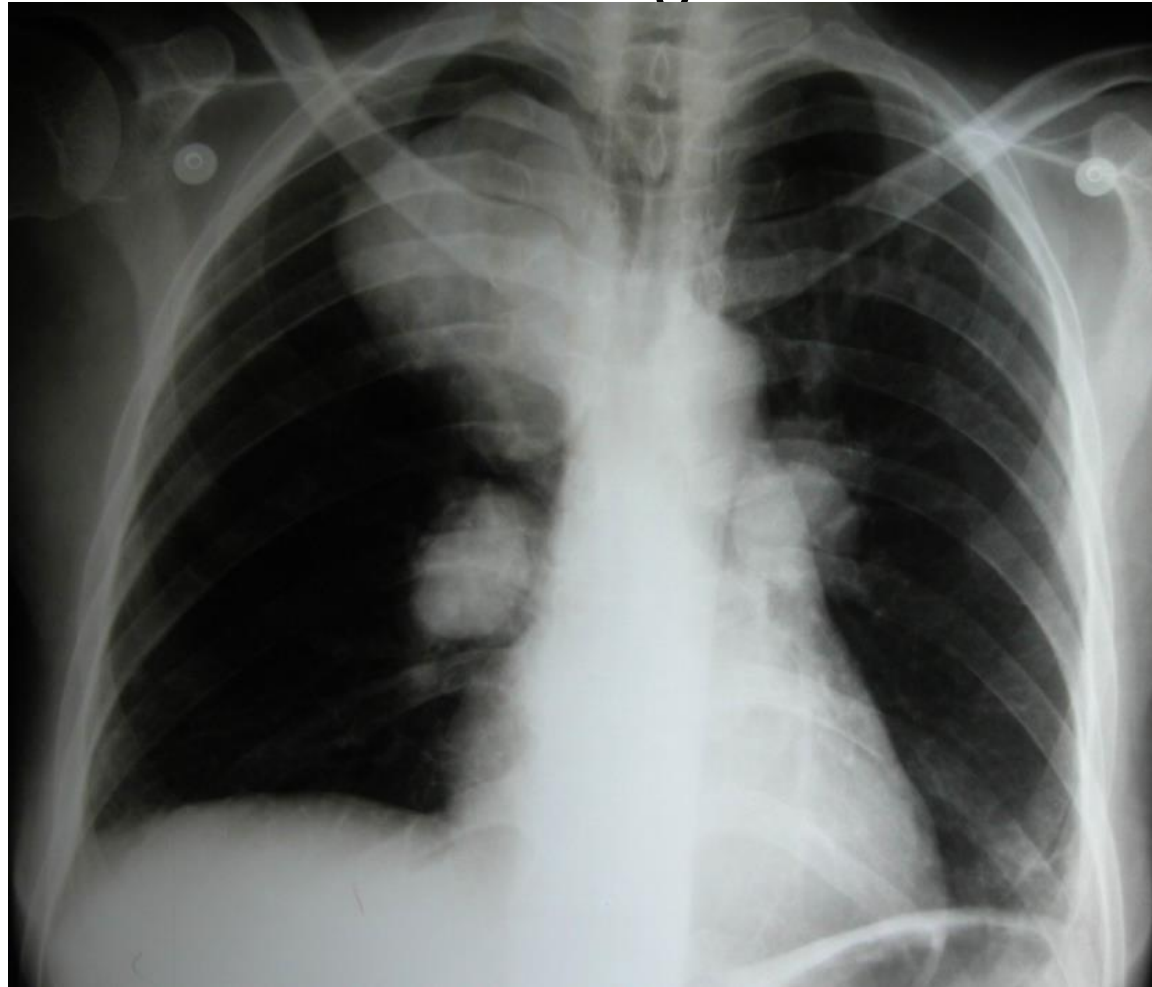
Arter tutulumu

- **Pulmoner arter tutulumu:**

- Sık, erken (medyan 3 yıl), venöz tutulumla sıkı ilişkili, multiple, iki taraflı

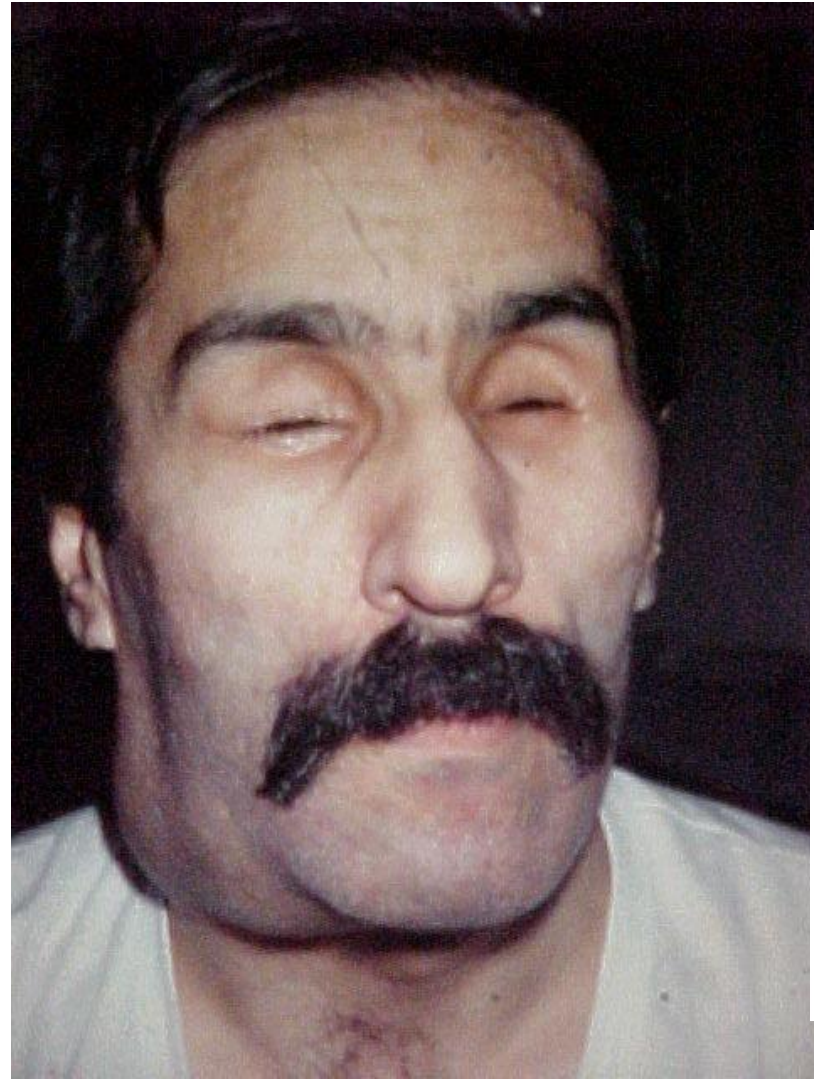
- **Periferik arter tutulumu:**

- Geç (medyan 7 yıl), venöz tutulumla ilişkisiz, genellikle izole, başka yerde tekrarlayabilir.
 - Abdominal aorta: Sık
 - Üst ve alt ekstremitate arterleri: Sık
 - Visceral organ arterleri: Nadir



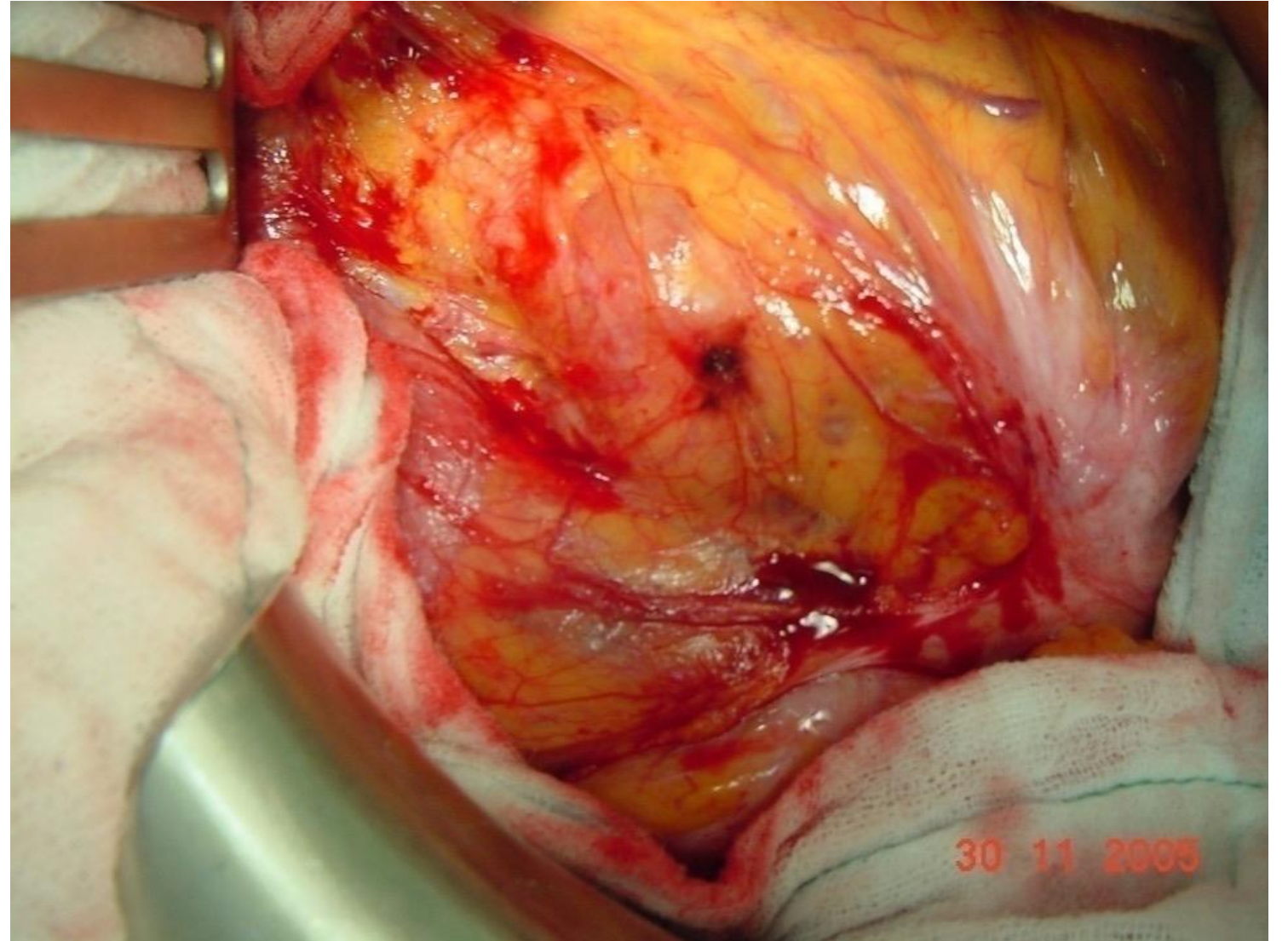
Periferik arter tutulumu

- Anevrizma: Pulsatil olabilen ağrılı kitleler şeklinde gelişirler. Bu da erken tanınmalarına yol açar. Rüptür riski yaratırlar
- Tromboz & Stenoz: Daha az. İskemik semptomlara yol açar.

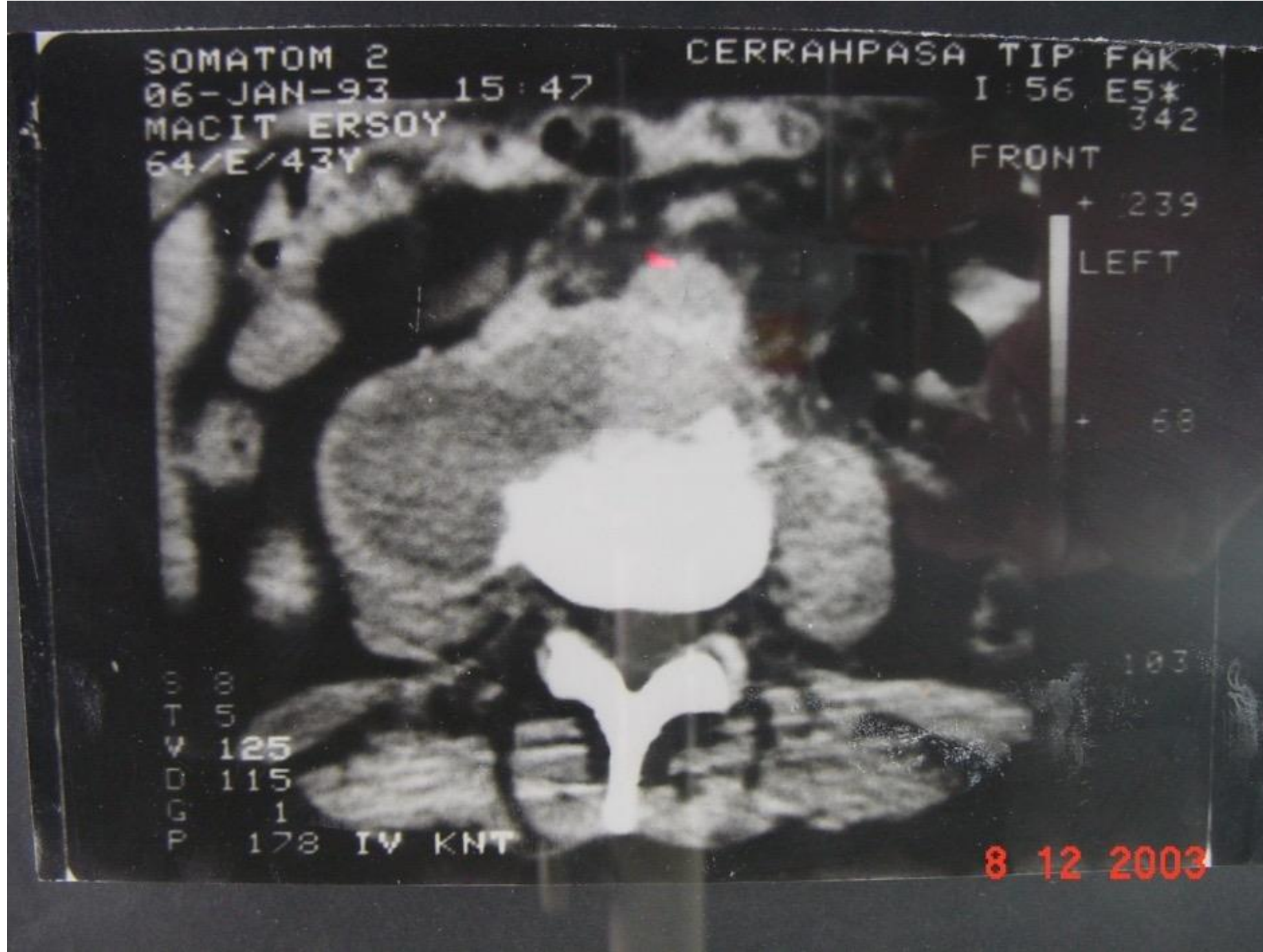


Abdominal aort tutulumu

- Semptomlarının non-spesifik olması geç tanıya yol açar
 - Karın ağrısı - şişkinlik- sırt ağrısı -
- Aorta, büyümüş lenf bezleriyle çevrili kalın bir fibrotik dokuyla kaplıdır.
- Retroperitona açılan punch-out lezyonlar dikkat çeker.

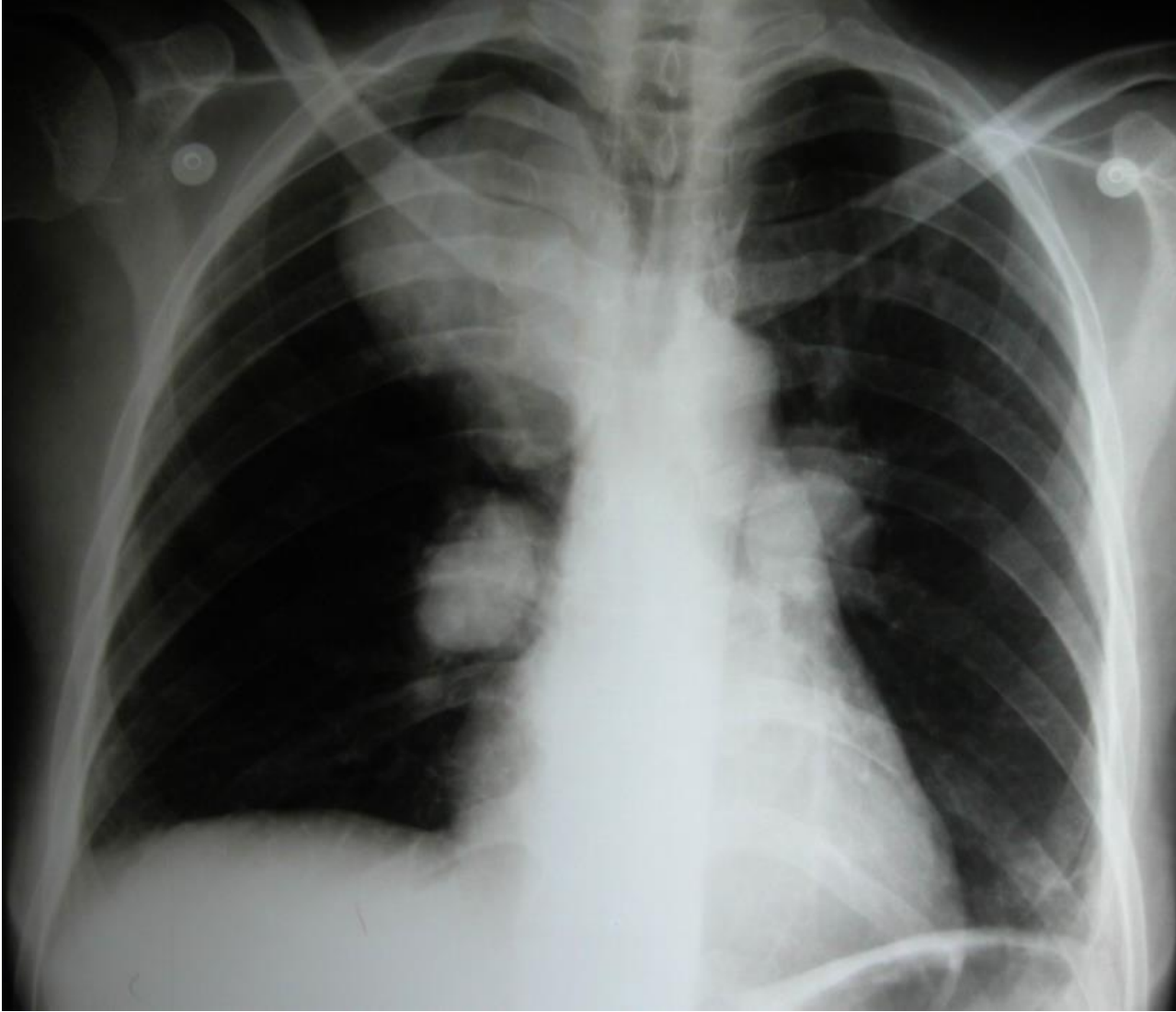


Abdominal aort tutulumu



- Sırt ağrısından şikayetçi olan bir Behçet hastasında komşu vertebrayı aşındırmış abdominal aort anevrizmasını gösteren BT taraması

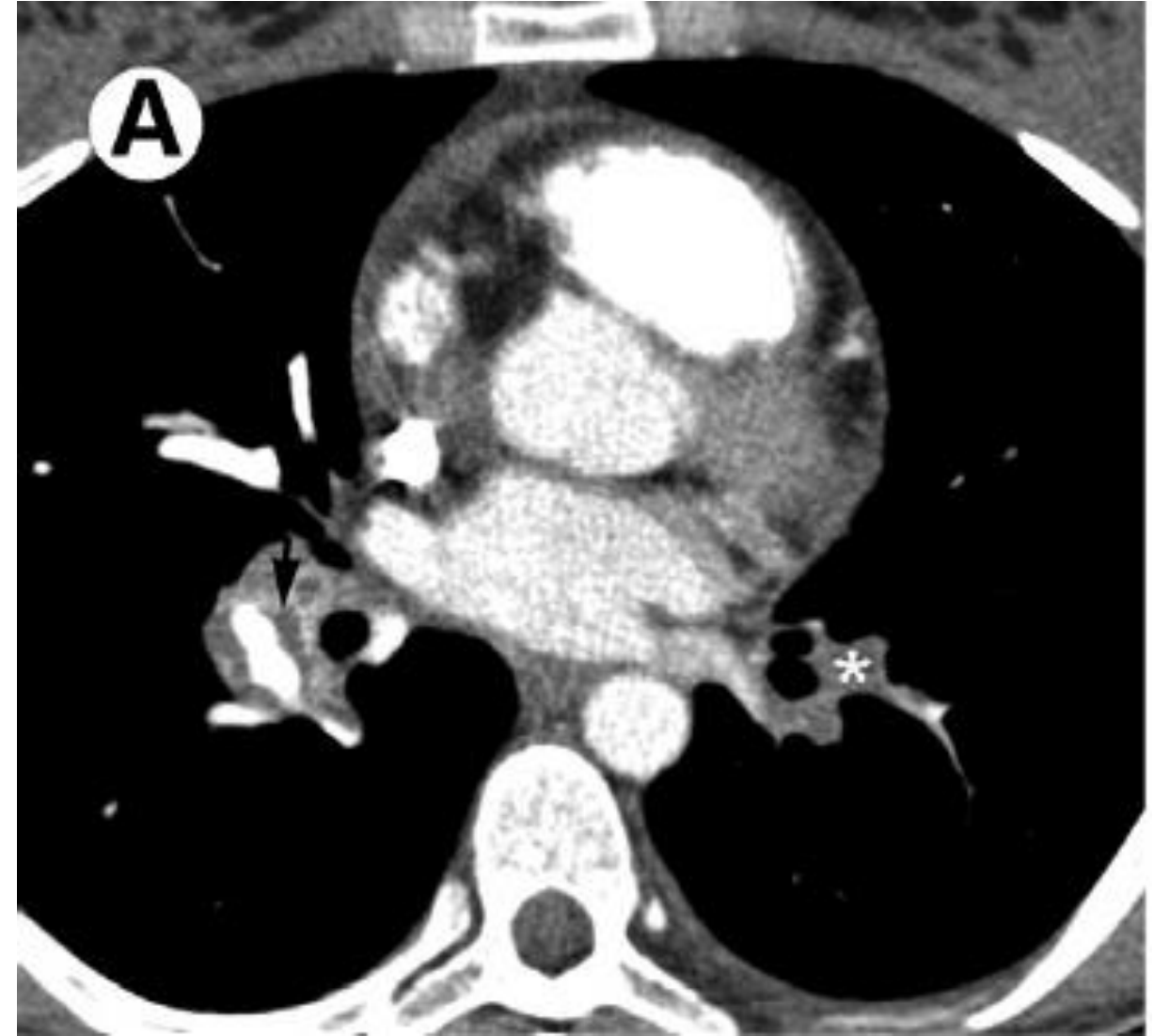
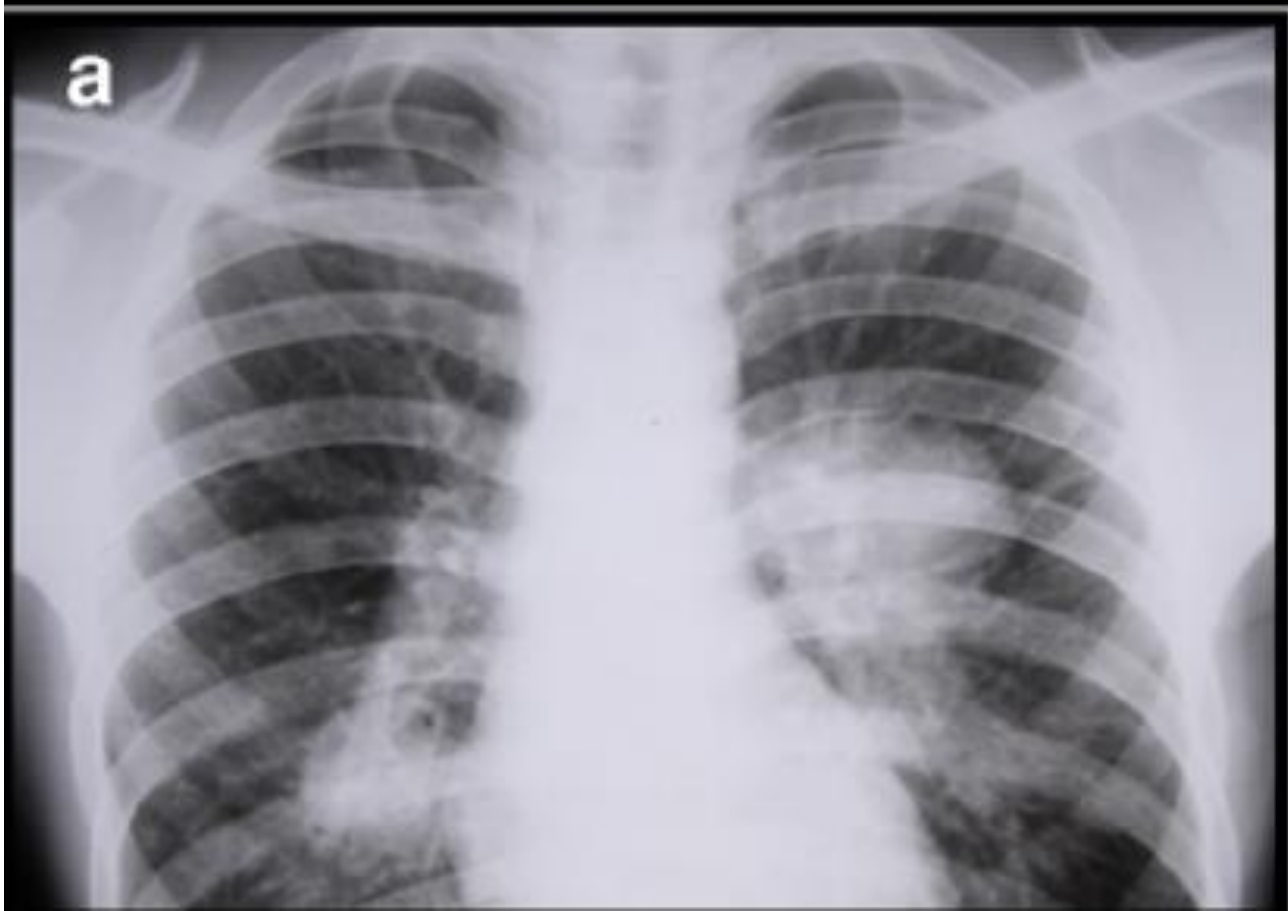
Pulmoner arter tutulumu



- Behçet hastalığının en ölümcül komplikasyonudur. (%1-%3)
 - Pulmoner arter anevrizmaları (PAA)
 - Pulmoner arter trombozu (PAT)
 - Parenkimal radyolojik bulgular (nodül, infiltrasyon)
- Hemoptizi, genelde ilk (bazen son) semptomudur.

Pulmoner arter anevrizması (PAA)

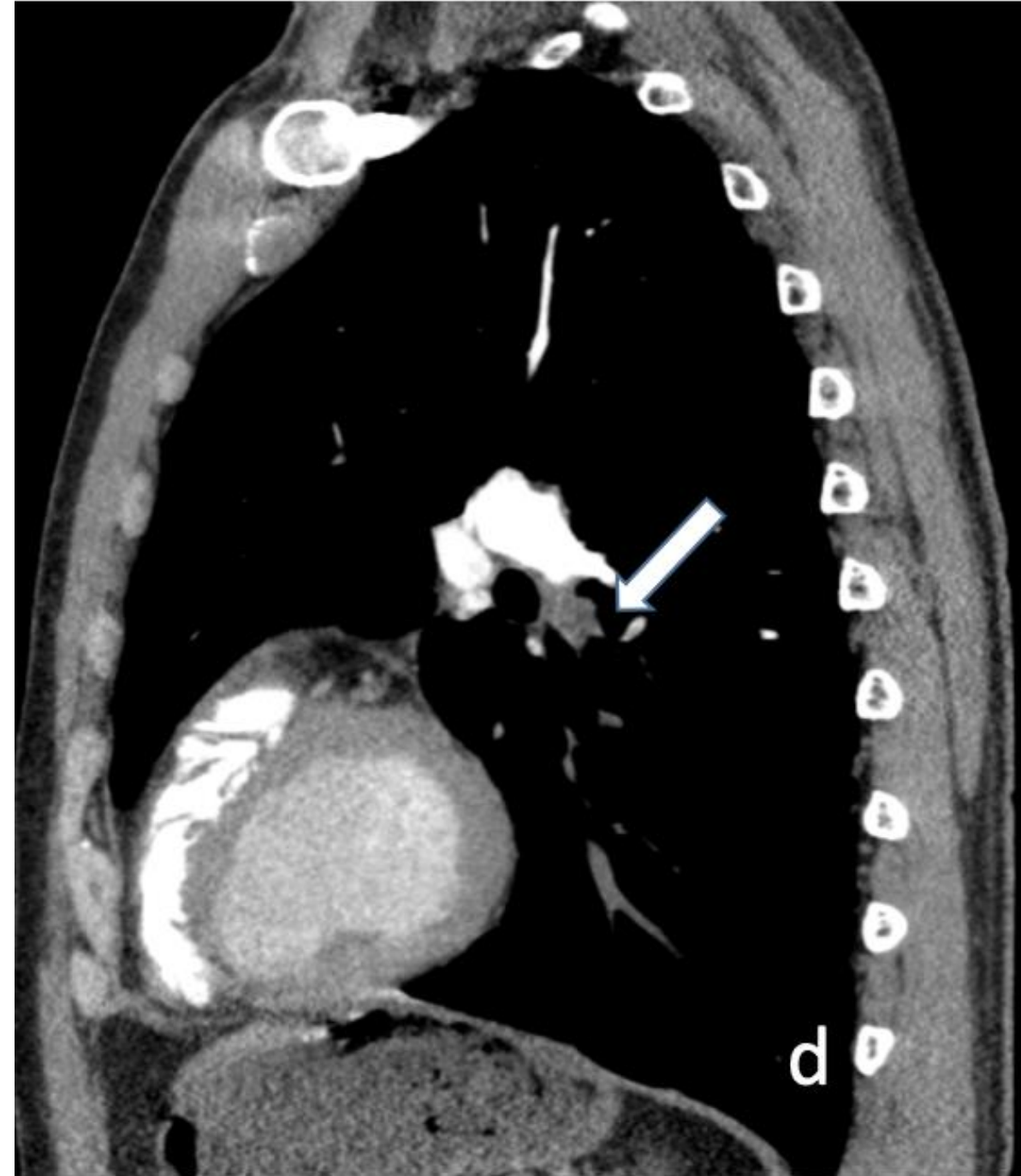
- Grafilerde hiler genişleme veya perihiler yuvarlak opasiteler olarak görülür
- Genellikle iki taraflı, multipl
- Çoğunlukla kısmen veya tamamen tromboze
- Esas olarak alt lobda, segmental dallarda veya ana pulmoner arterlerde



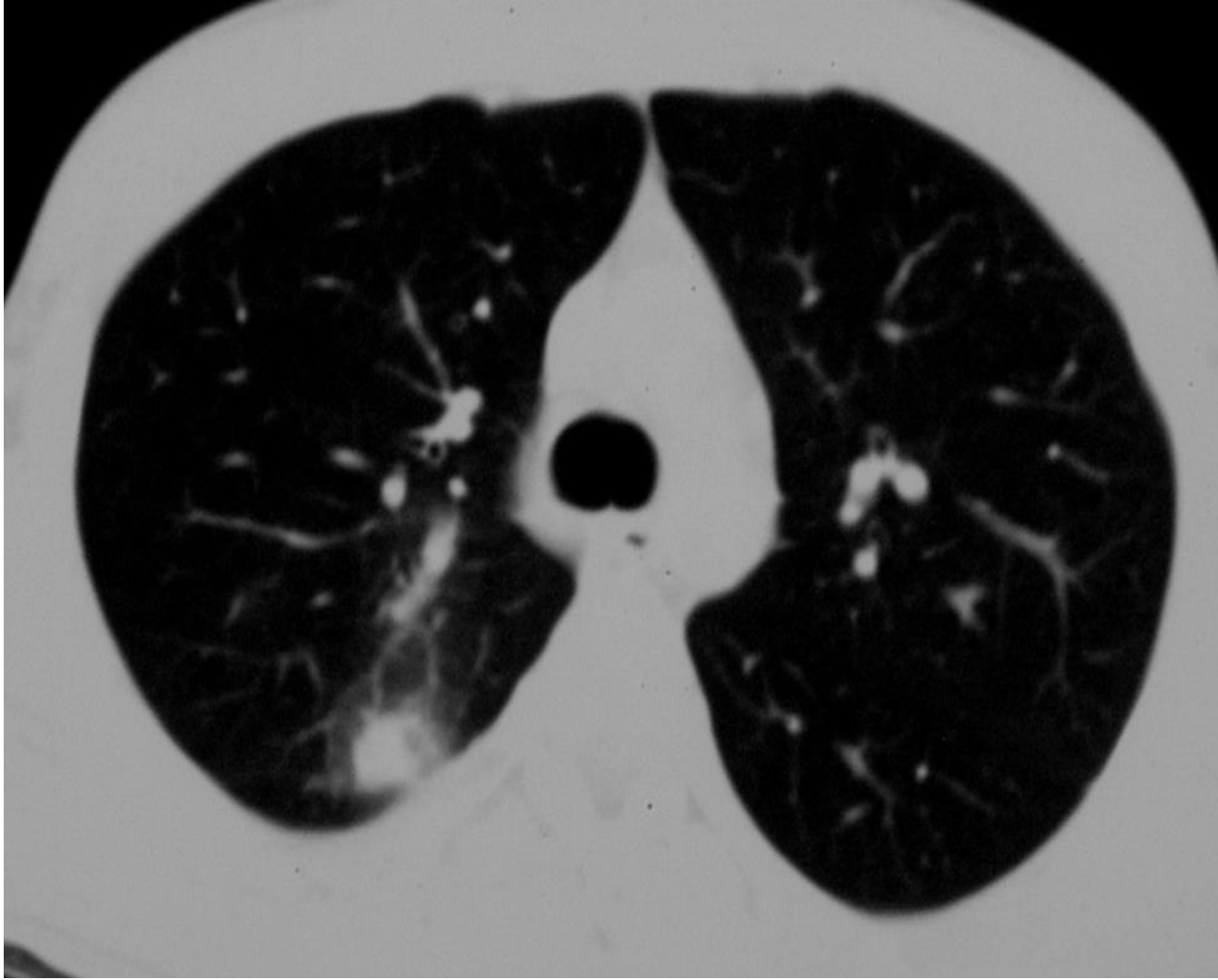
Sağda kısmen, solda tamamen tromboze anevrizma

Pulmoner arter trombozu (PAT)

- İzole ya da PAA ile birlikte olur.
- İzole PAT, PAA'ya ilerleyebilir

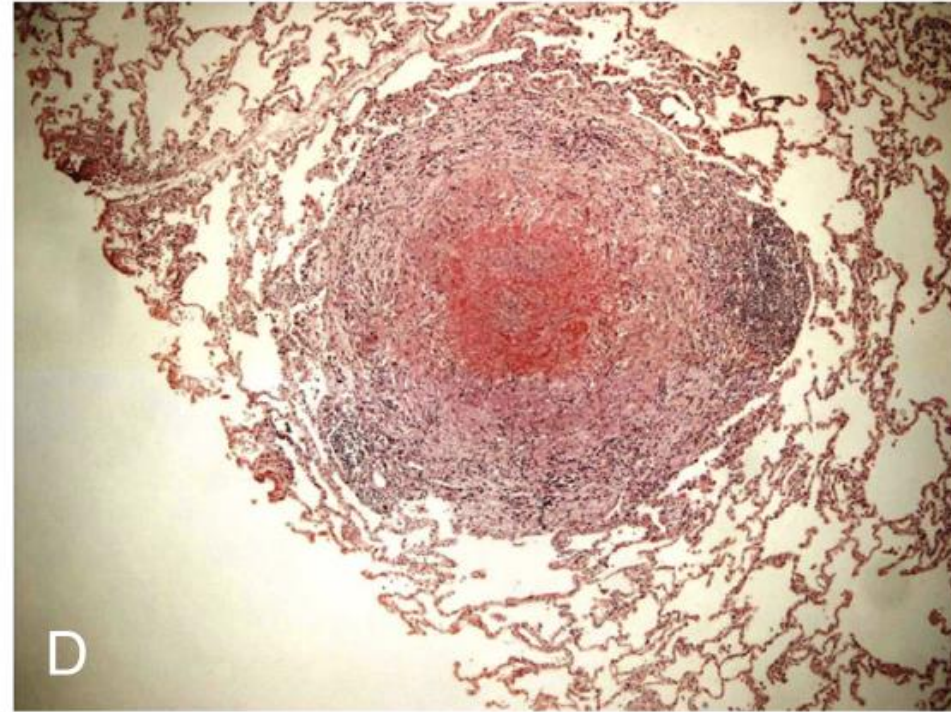
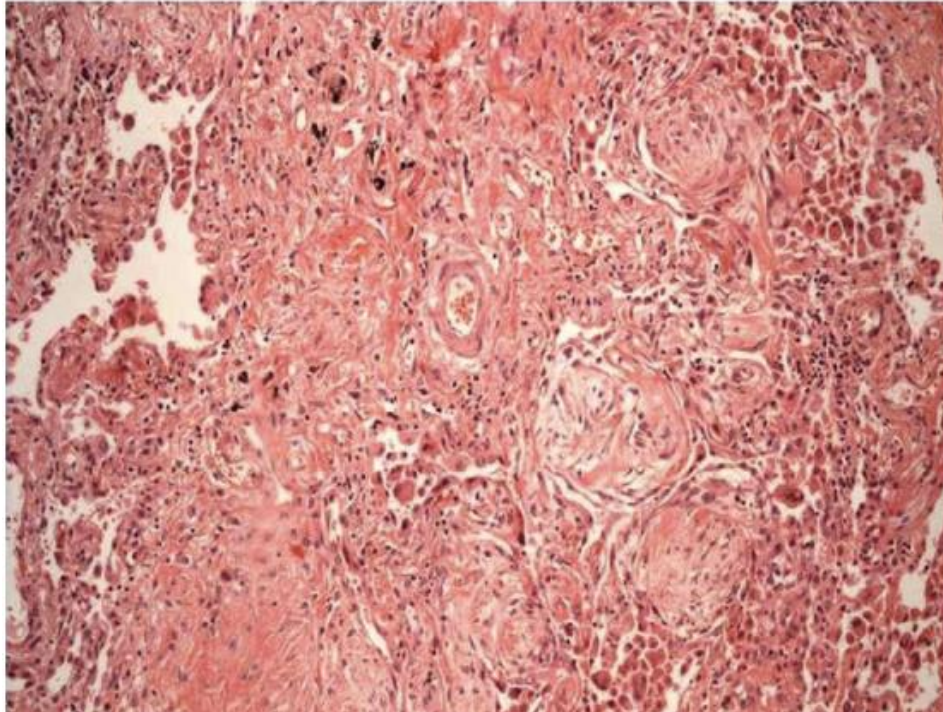
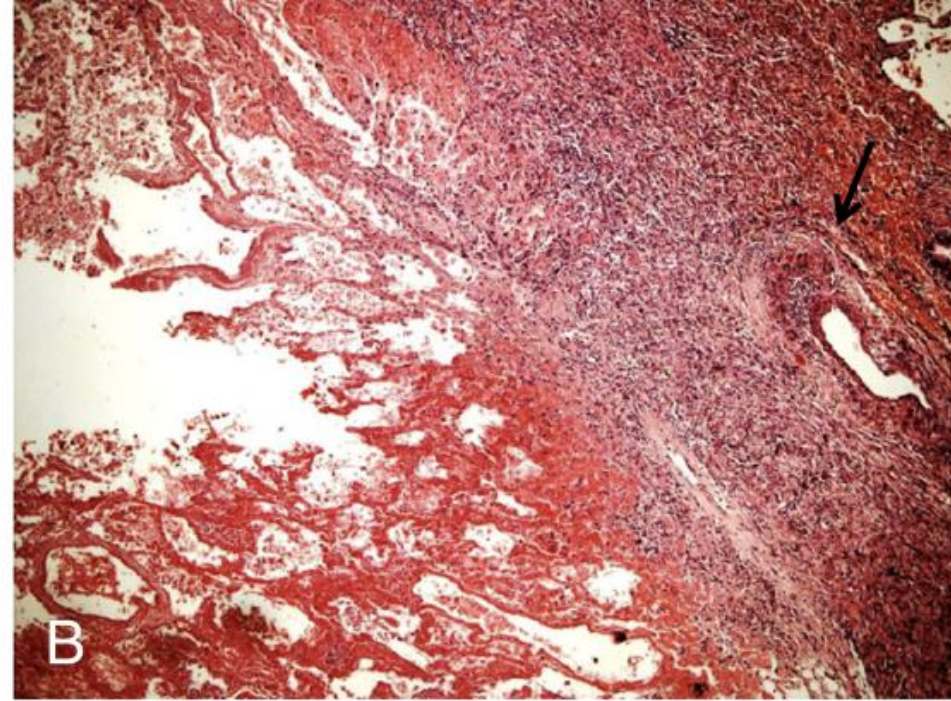
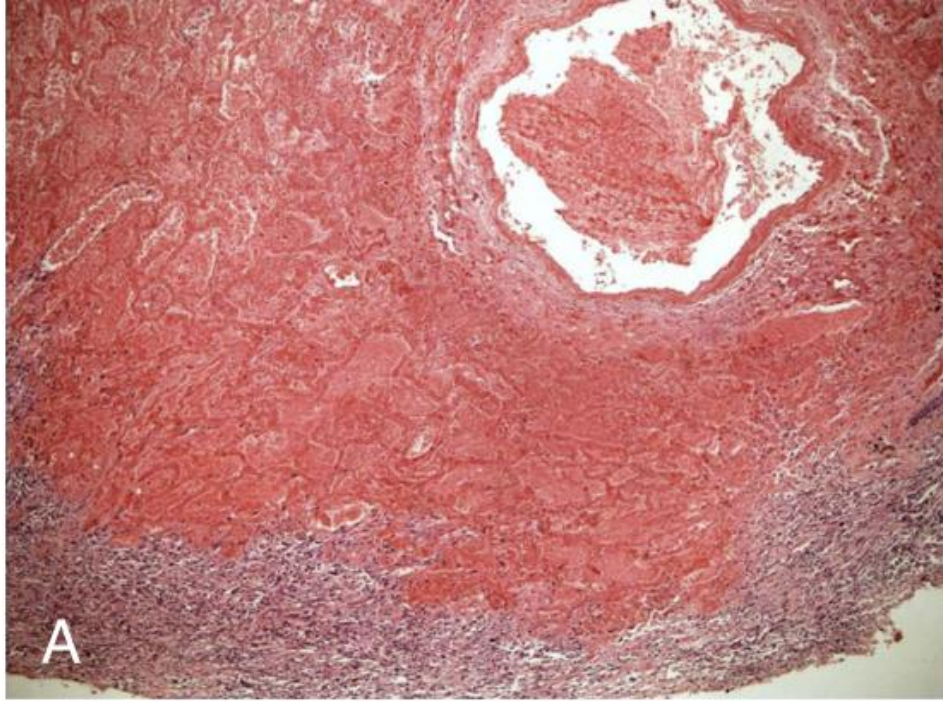


Pulmoner arter tutulumu: Diğer radyolojik bulgular



- Akciğer küçük damarların tutulması sonucu periferik nodüller, konsolidasyon, kavite gelişimi, buzlu cam görünümü, plörezi görülebilir.

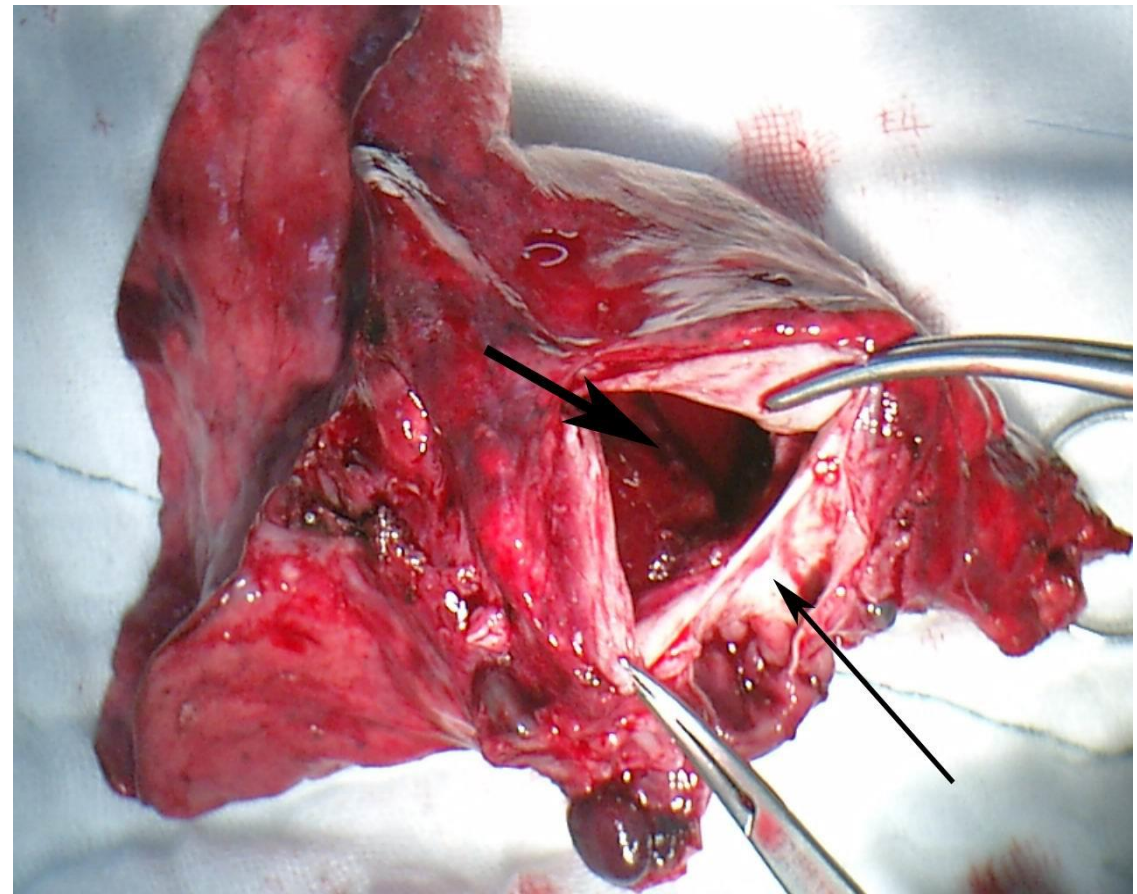
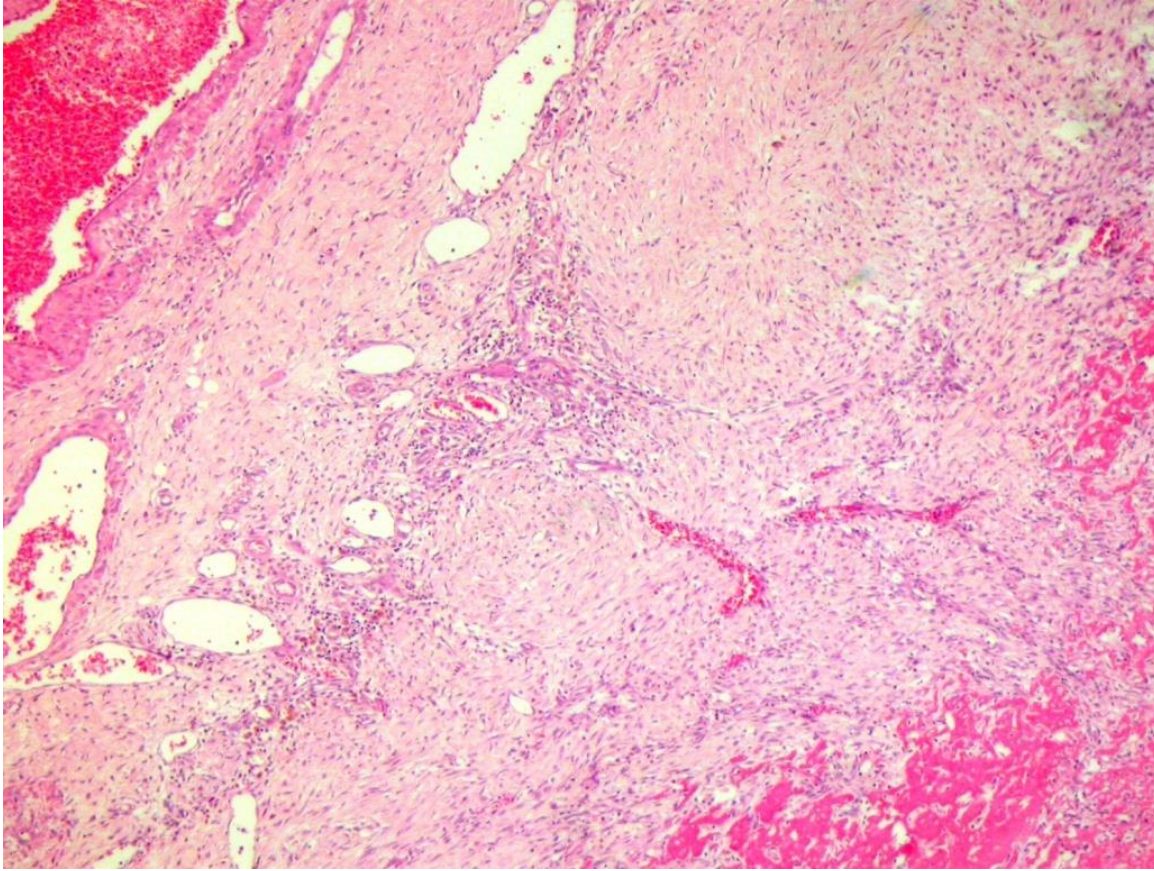
Akciğer: Periferik nodüllerin histolojisi



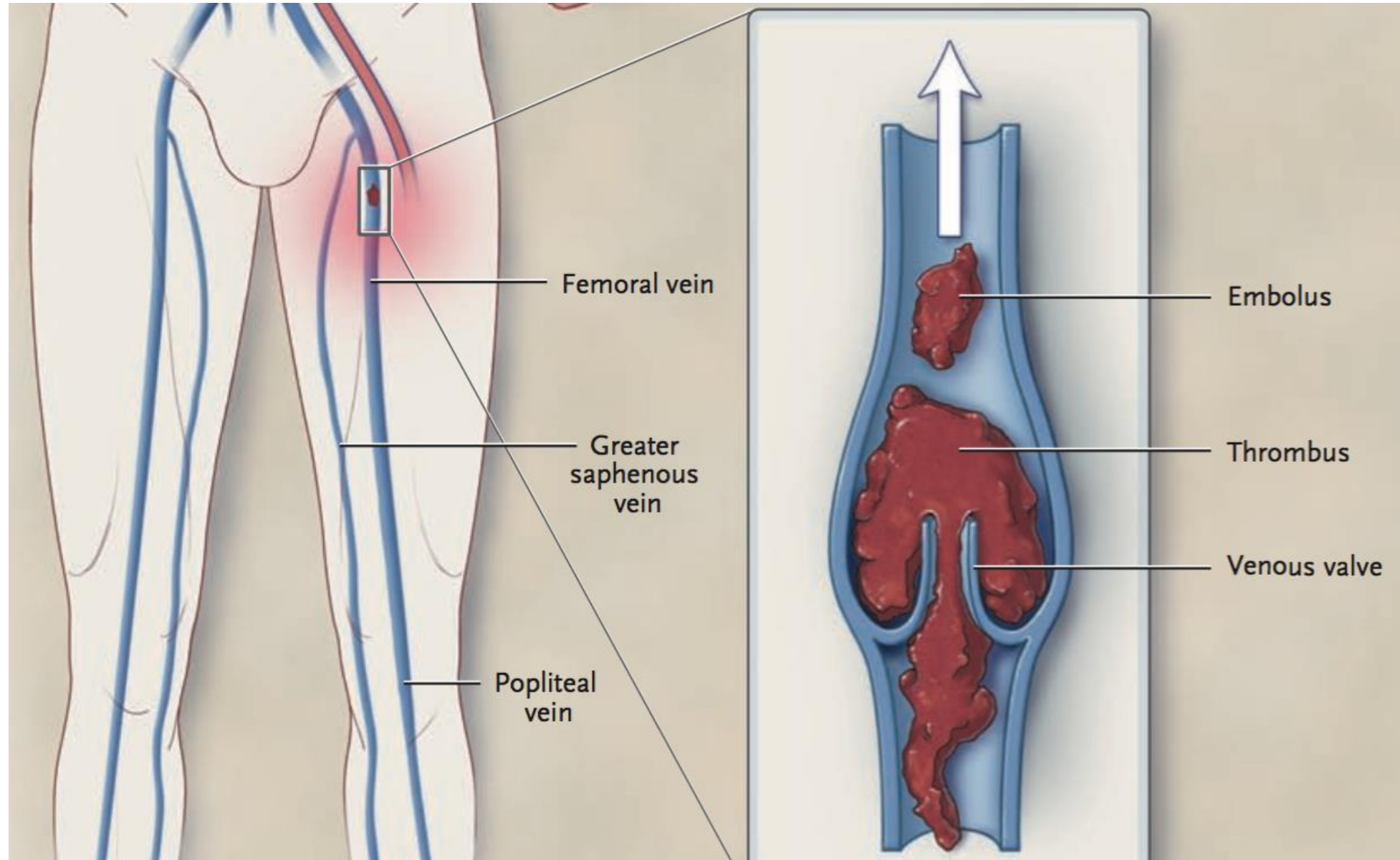
- A) Hemorajik enfarkt B) orta çalı damar vaskülitisi C) organize pnömoni D) Nekrotizan granüloamatöz enflamasyon

Pulmoner arter tutulumu: Histoloji

- Ana deęişiklikler vaza vazorumda
- Damar duvarında yoğun inflamatuvar hücre enfiltrasyonu
- Elastik lif kaybı, neovaskülarizasyon, transmural nekroz, adventisyal fibroz
- Gerçek ve yalancı anevrizma yan yana



Behçet hastalığı ve pulmoner tromboemboli



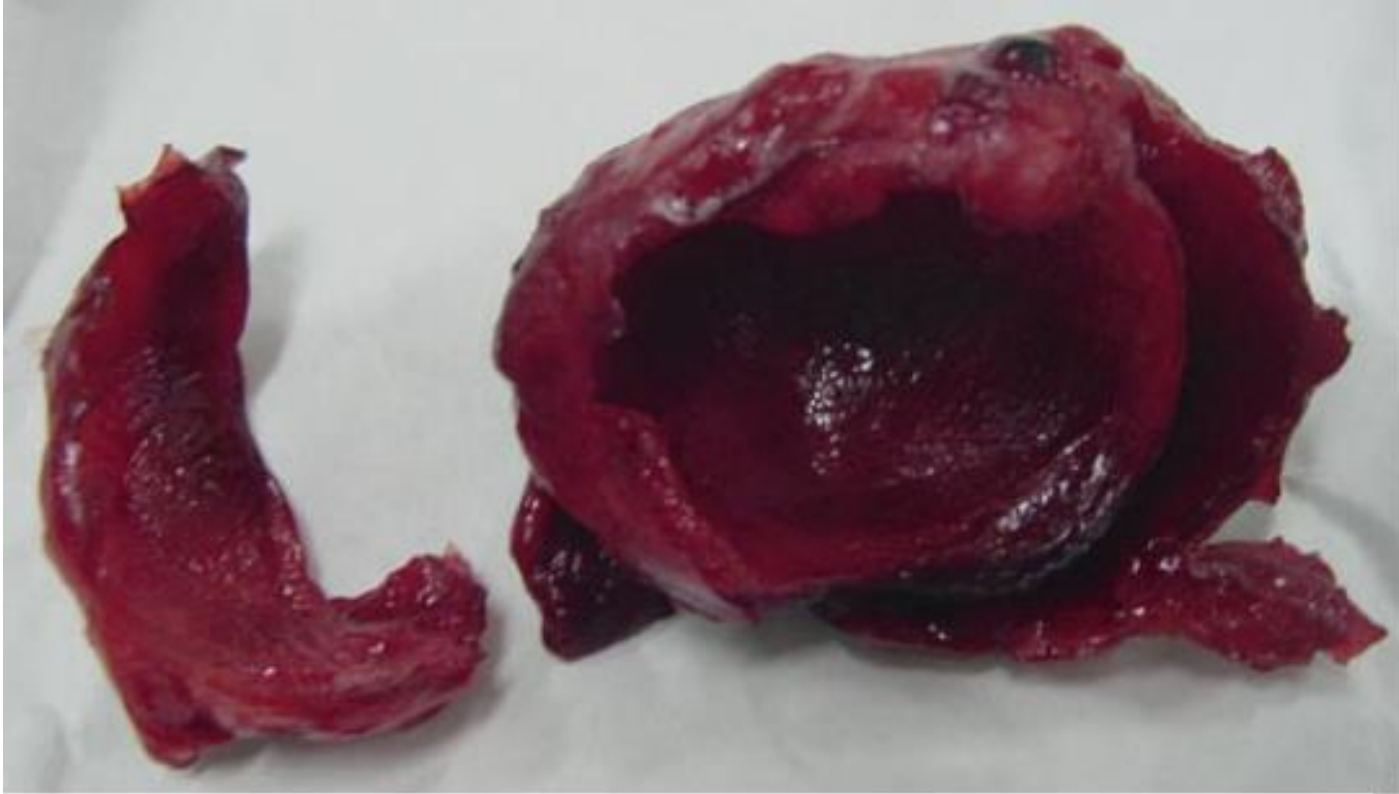
- Proksimal DVT'lilerde PTE sıklığı %50*
- Behçet'li erkeklerde DVT sıklığı= %40
- DVTli Behçet hastası erkeklerde beklenen PTE sıklığı?

*Tapson VF; NEJM 2008

**Kural-Seyahi E et al. Medicine 2003

Behçet hastalığında trombüs

- Vende diffüz inflamasyon
- Trombüs endotele bütün gövdesi boyunca sıkıca yapışıktır (serbest kuyruk yok)



Behçet hastalığında trombüs (Prof. H. Tüzün)

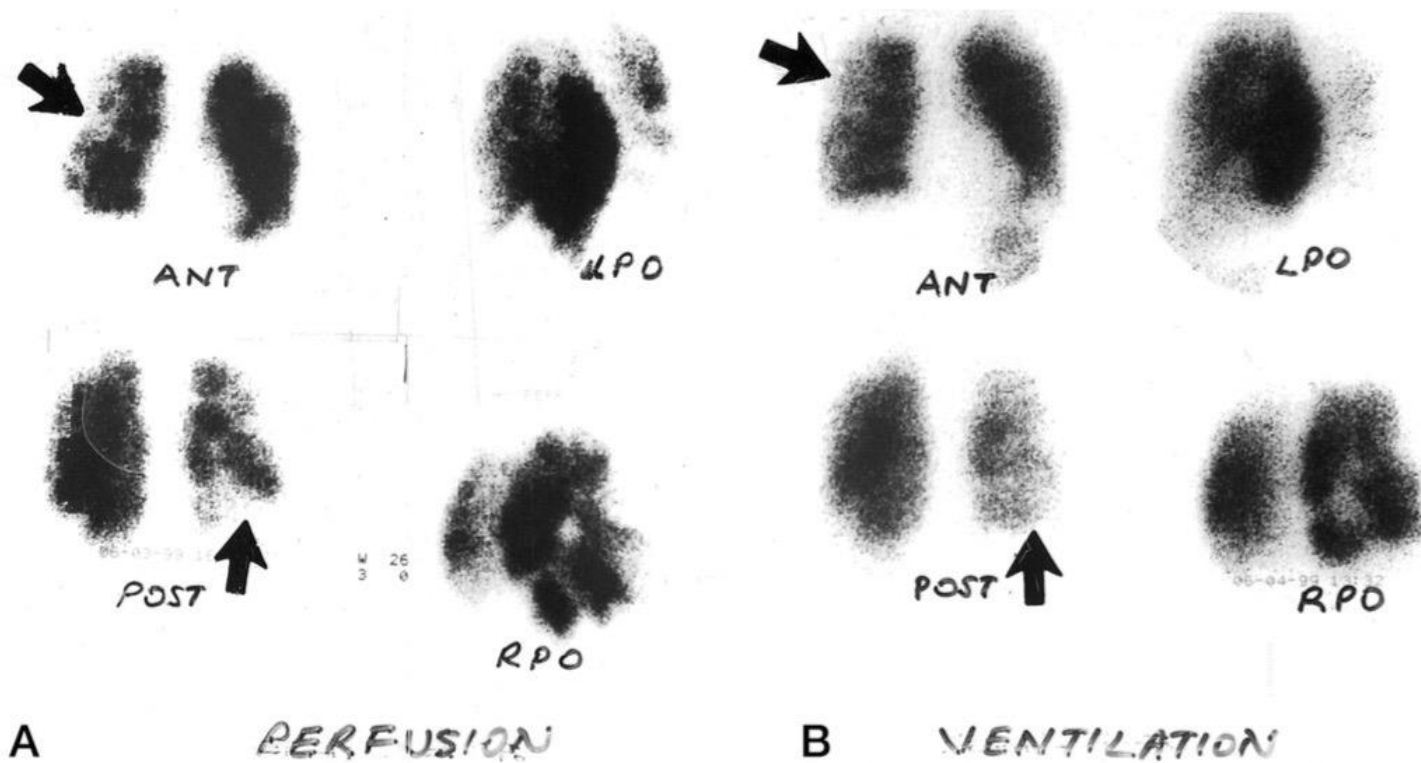


Fibröz doku halini almış vena kava inferior

Behçet hastalığında ventilasyon-perfüzyon (VQ) sintigrafisi

- Çoğunlukla pulmoner tromboemboli (PTE) tanısı konur
- 24 hastada VQ taraması:
- PTE lehine iki taraflı çoklu V/Q uyumsuzlukları
- Aynı anormallikler 2 ila 6 yıllık takipte devam etti

Seyahi E et al. Medicine 2012



PTE lehine çok alanda ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu.



Aynı hasta; 48 saat sonra BT'de PAA

Bozkurt MF et al. Clin Nuclear Med 2001

Vasküler tutulum tedavisi

VENOUS INVOLVEMENT

CENTRAL VENOUS THROMBOSIS

Anticoagulants +/- immunosuppressants and steroids
[Saadoun, 2009; Shi, 2018; Uluduz, 2018]

INTRACARDIAC THROMBUS

Anticoagulants + immunosuppressants (AZA, CYC) + steroids
[Ben Ghorbel, 2016; Wang, 2016]

BUDD-CHIARI SYNDROME

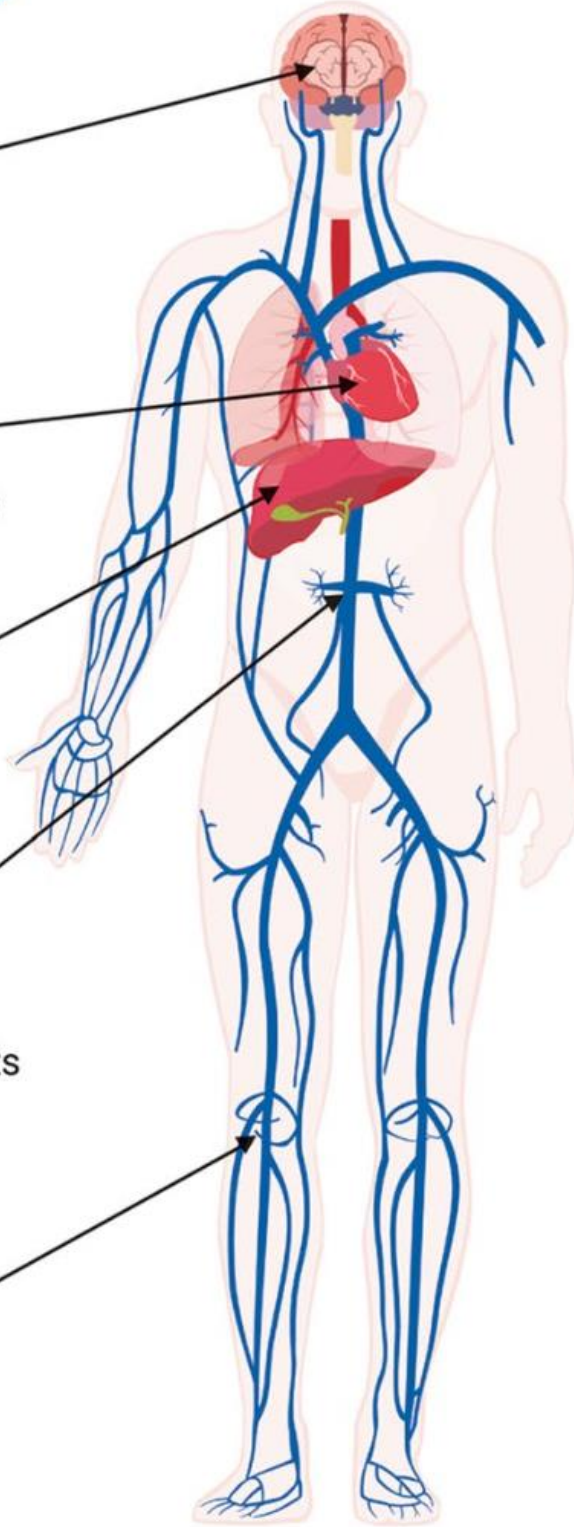
Immunosuppressants + steroids
[Seyahi, 2007; Seyahi, 2015]

VENA CAVA THROMBOSIS

Anticoagulants +/- immunosuppressants (CYC) and steroids
[Hamzaoui, 2014]

DEEP OR SUPERFICIAL VENOUS THROMBOSIS

Immunosuppressants (ADA, AZA, CYC) + steroids +/- anticoagulants
[Ahn, 2008; Alibaz-Oner, 2015; Desbois, 2012; Emmi, 2018]



ARTERIAL INVOLVEMENT

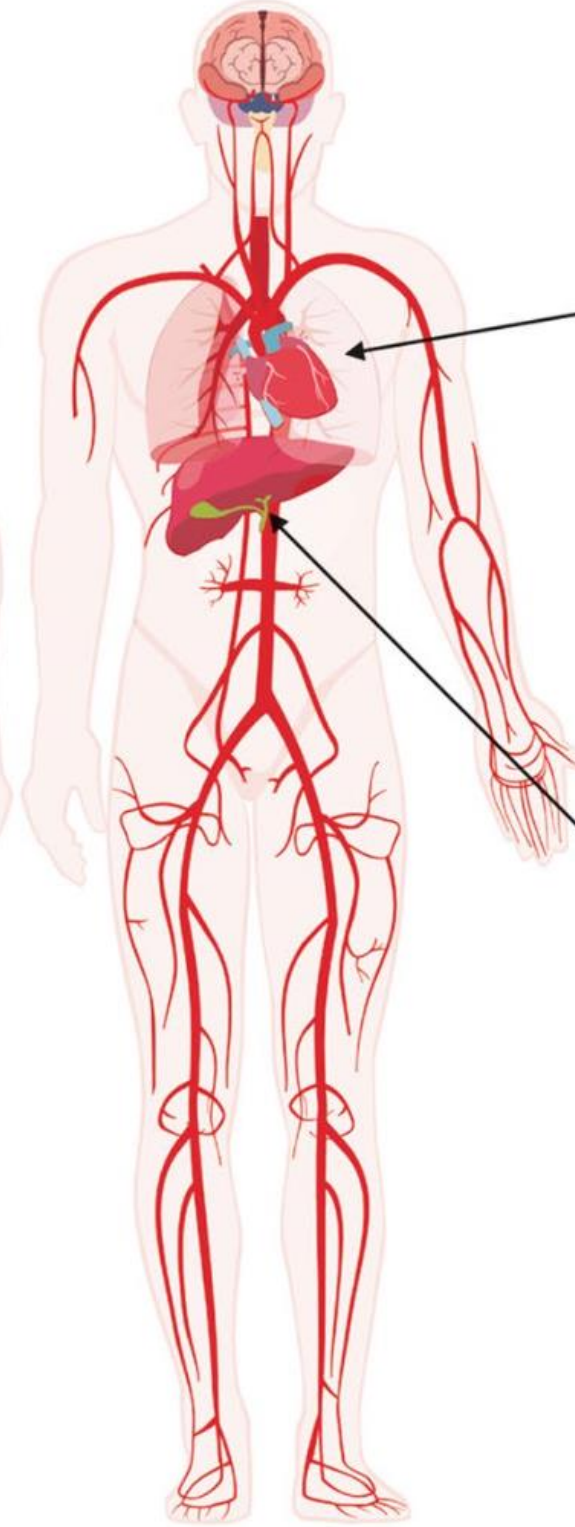
PULMONARY ARTERY INVOLVEMENT

Immunosuppressants (CYC, AZA) +/- steroids
[Hamuryudan 1994, Hamuryudan, 2004; Seyahi, 2012; Uzun, 2008; Zhang, 2014]

In refractory cases, anti-TNF agents (infliximab)
[Hamuryudan, 2015]

PSEUDOANEURYSM

Surgical procedure
Pre-surgery: Steroids +/- immunosuppressants (AZA, CYC)
Post-surgery: Steroids + immunosuppressants (CYC)
[Kwon Koo, 2003; Balcioglu, 2015]



Arter tutulumu: Cerrahi tedavi

- Periferik arter tutulumlarında ligasyon, sentetik greft, endovasküler stent
- Pulmoner arter tutulumu multipl olduğundan ancak hayat tehdit edici acil durumda cerrahi ya da embolizasyon denenebilir
- Nüksü önlemek için cerrahi girişim öncesi ve sonrası immünosüpresif desteği gerekiyor.

