

Behçet Hastalarında Serum Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor Varlığının Araştırılması

Mualla Uzun POLAT¹, Güler VAHABOĞLU¹, Meral EKŞİOĞLU¹, Ufuk ÖNDE²

¹S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği

²S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Behçet hastalığı; ağızda aft, genital ülserasyon ve üveitle birlikte seyreden, etyolojisi bilinmeyen, kronik bir hastalıktır. Bu çalışmada, Behçet hastalarında daha önce bazı vakalarda bildirilen ANCA pozitifliği araştırıldı. Çalışma, Haziran 2002 - Ocak 2003 tarihleri arasında S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran 21'i kadın, 11'i erkek, yaşları 20-59 yıl arasında değişen, 32 Behçet hastası ile gerçekleştirildi. BH tanısı, Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterlerine göre kondu. Ölçümlerde tüm hastalarda serum c-ANCA ve p-ANCA'nın negatif olduğu saptandı. Sonuç olarak Behçet hastalığı, ANCA pozitifliği gösteren vaskülitlerle benzerlik göstermesine rağmen, bu çalışma Behçet hastalığının patogeneğinde ANCA'nın rolü olmadığı görüşünü desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: Behçet hastalığı, ANCA

Evaluation of Serum Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody in Patients With Behçet's Disease

SUMMARY

Behçet's disease is a chronic illness with unknown etiology and associated with oral aphtae, genital ulceration and uveitis. In this study ANCA positivity which was previously reported in some patients, was investigated in patients with Behçet's disease. This study was performed on 32 patients, 21 female and 11 male, who are between 20-59 year old and attended to the Ministry of Health, Ankara Training and Research Hospital Department of Dermatology between June 2002 and January 2003. Diagnosis was made according to the International Study Group Criteria. Serum c-ANCA and p-ANCA were negative in all patients. As a result, although Behçet's disease mimics to some ANCA positive vasculitis, our results support the theory that ANCA does not have a role in the pathogenesis of Behçet's disease.

Key words: Behçet's disease, ANCA

GİRİŞ

Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA), nötrofil granülleri içinde bulunan enzimlere karşı oluşan, son yıllarda tanımlanmış bir grup otoantikordur (1). İlk kez 1982'de Davis ve arkadaşları pakiiimmün nekrotizan vaskülitli 8 hastada ANCA varlığını bildirmişlerdir (2). İmmünfloresan mikroskoptaki görünümüne göre iki türü tarif edilmiştir. Sitoplazmik türü c-ANCA, Wegener granülomatozuna büyük

ölçüde spesifik olup azurofil granüllerin yapısında bulunan bir serin proteaz olan proteinaz-3 (PR-3) e karşı oluşan otoantikordur (3). Perinükleer türü olan p-ANCA ise, immün kompleks oluşturmayan segmenter nekrotizan glomerülo nefritte ilk kez tanımlanmıştır (4). Ülseratif kolitli hastalarda üçüncü bir tür daha tarif edildiyse de (x-ANCA), bunun p-ANCA'nın özel bir şekli olduğu ve bu grupta düşünülmesi

gerektiğine inanılmaktadır (5,6). p-ANCA, bazen düşük oranda c-ANCA ile birlikte, değişik hastalık gruplarında görülebilir. Bunlar arasında kollajen doku hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları ve bazı infeksiyonlar vardır (7-9).

Behçet hastalığı (BH), ağızda aft, genital ülserasyon ve üveitle birlikte seyreden, etyolojisi bilinmeyen, kronik bir hastalıktır (10). Büyük ve küçük damarları tutan vaskülit, hastalığın belirgin bir özelliğidir (11). Ayrıca Behçet hastalığında endotel hücrelerine karşı otoantikörlerin oluştuğu ve hastalığın aktif dönemlerinde bazı sitokinlerin (TNF- α , IL-6, IL-8) ve nötrofillerde süperoksit yapımının arttığı gösterilmiştir (12).

Bu çalışmada, Behçet hastalarında daha önce bazı vakalarda pozitifliği bildirilen ANCA'nın varlığı araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Haziran 2002- Ocak 2003 tarihleri arasında S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran 32 Behçet hastası ile yapıldı. BH tanısı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterlerine göre kondu.

Hastalardan alınan 5 cc venöz kan örneğinden, indirekt ELİSA yöntemiyle, hasta serum veya plazmasında c-ANCA için proteinaz 3 (PR 3) saptamaya yönelik antikörler; p-ANCA için myeloperoksidaz (MPO) saptamaya yönelik antikörler araştırıldı. Bu amaçla Bio-master cihazı ve Euroimmun marka c-ANCA, p-ANCA kitleri kullanıldı. Testte c-ANCA için PR 3 ile kaplanmış mikrostripler, p-ANCA için MPO ile kaplanmış stripler kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların 21'i kadın (%66), 11'i erkekti (%34). Yaşları 20-59 yıl arasında olup, ortalaması 32,6±8,9 yıl idi. Oral aft hastaların tamamında (%100), genital ülser 25 hastada (%78), eritema nodozum benzeri lezyonlar 18 hastada (%56), papülopüstüler lezyonlar 16 hastada (%50) mevcuttu. Paterji pozitifliği 15 hastada (%47) izlendi. Göz tutulumu 9 hastada (%28), iskelet sistemi tutulumu 2 hastada (%6), santral sinir sistemi tutulumu 2 hastada (%6,25), kardiyovasküler sistem tutulumu 1 hastada (% 3), pulmoner sistem tutulumu 1 hastada (%3) tespit edildi.

Tüm hastalarda serum c-ANCA ve p-ANCA'nın negatif olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Behçet hastalığı ilk olarak 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülserasyon ve hipopiyonlu iridosiklitten oluşan 'üçlü semptom kompleksi' olarak tanımlanmıştır (13). Etyopatogenezinde genetik, infeksiyöz, immünolojik, hematolojik, çevresel ve hormonal faktörler suçlansa da sebebi henüz tam olarak açıklanamamıştır (12). Proinflamatuvar ve Th 1 tip sitokin profili ile birlikte spesifik ve doğal immün sistemin aktifleştigi, adezyon molekülleri veya proinflamatuvar sitokinleri etkileyen genetik bir mutasyonun spesifik immün anormalliklerle ilişkili olabileceği, erken veya daha yoğun nötrofil ve T hücre cevaplarına eğilim ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir(12).

ANCA'nın vaskülit patogenezinde önemli bir rolü olduğuna dair bilgiler mevcuttur (14). Nekrotizan vaskülitlerin patogenezinde en fazla kabul gören teoriye göre; nonspesifik infeksiyon ve inflamasyonların ortaya çıkardığı TNF- α , IL-1 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerle aktifleşmiş nötrofillerde proteinaz-3 ve miyeloperoksidaz gibi granül enzimlerinin ekspresyonu artar ve bunlar hücre yüzeyine yapışır. Ortaya çıkan granül enzimleri otoantikörlerin oluşumuna yol açarak, nötrofillerin degranülasyonu ve toksik oksijen ürünlerinin salınımına neden olur, endotel hücrelerinde harabiyet meydana gelir (6,15). ANCA ile ilişkili vaskülitlerde otoantikörlerin meydana gelmesi, azalmış olan self toleransa, diğer bir deyişle supresör lenfositlerdeki fonksiyon bozukluğuna bağlanmıştır (6,16).

Testlerin yaygın kullanımıyla Good pasture sendromu, Ig A nefropatisi, Henoch Schönlein purpurası, akut interstisyel nefrit, akut poststreptokoksik glomerülo nefrit, Kawasaki hastalığı, polikondrit, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, atriyal mixoma, bakteriyel endokardit, Akkiz immün yetmezlik sendromu, ülseratif kolit, primer sklerozan kolanjit gibi hastalıklarda da ANCA pozitifliği tesbit edilmiştir (17-19).

Yapılan çalışmalarda, Behçet hastalığında antilenfosit, antikardiyolipin ve antiendotelial hücre antikoru gibi otoantikörlerin varlığı bildirilmiştir (12). Ancak, Behçet hastalığı otoimmün hastalıklara ait özellikleri taşımamaktadır. Behçet hastalarında ANCA ile ilgili ilk bildirim, 1993'de Yang ve arkadaşları tarafından yayınlanan ANCA pozitif Behçet hastasıdır (20). Daha sonra Baleva ve arkadaşları iki Behçet hastasında ANCA pozitifliği bildirmişler ve Wegener granülomatosisi dışında

başka hastalıklarda da pozitif olabileceğini öne sürmüşlerdir (21). Vaiopoulos ve arkadaşları 29 Behçet hastasında yaptıkları çalışmada üç hastada ANCA pozitifliği saptamışlar, ancak yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlılık tespit edememişlerdir (22). Ben Hmia ve arkadaşları 46 Behçet hastasında yaptıkları çalışmada, hastalarının tümünde p-ANCA ve c-ANCA'yı negatif olarak tespit etmişler ve ANCA'nın Behçet hastalığı patogenezinde rol alamayacağını bildirmişlerdir (23).

Bu çalışma grubundaki tüm hastalarda serum c-ANCA ve p-ANCA negatif idi. Behçet hastalarında daha önce yapılan bazı çalışmalarda da ANCA'nın negatif bulunması, ANCA pozitif Behçet hastalarında tesadüfi birlikteliği veya başka bir vaskülitik durumun varlığını düşündürmektedir (22,23).

KAYNAKLAR

1. Lesavre P. ANCA; diversity and clinical applications. *Advances Nephrol.* 22:237-67, 1993.
2. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol*, 135(5):921-30, 1989.
3. Cohen Terveart JW, Huitema MG, Hene RJ, et al. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet.* 336: 709-11, 1990.
4. Jennette JC, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: A review. *Am J Kidney Dis.* 15(6): 517-29, 1990.
5. Rump JA, Schölmerich J, Gross V, Roth M, Helfesrieder R, Rautmann A, Ludemann J, et al. A new type of perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA) in active ulcerative colitis but not in Crohn' disease. *Immunobiology.* 181(4-5):406-13, 1990.
6. Gross WF, Schmitt WH, Csernok E. ANCA and associated diseases: Immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol.* 91(1):1-12, 1993.
7. Hagen EC, Ballieux BE, van ES LA, Daha MR, van der Woude FJ. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: A review of the antigens involved, the assays and the clinical possible pathogenetic consequences. *Blood.* 15; 81(8):1996-2002, 1993.
8. Gispert JP, Luna M, Legido J, Hermida C, Mate J, Pajares JM. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Med Clin.* 122(4):134-5, 2004.
9. Efthimiou J, Spickett G, Lane D, Thompson A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, cystic fibrosis and infection. *Lancet.* 1:1037-8, 1991.
10. Jorizzo JL. Behçet's disease. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Kat SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in General Medicine.* 5th ed. New York: McGraw-Hill Company, pp: 2161-5, 1999.
11. Jayashri VG, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol.* 40: 1-18, 1999.
12. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens and HLA-51. *Ann Rheum Dis.* 60: 996-1002, 2001.
13. Behçet H. Über rezidivierende aphthose, durch ein virus verursachte geschwure am mund, am auge und an den genitalien. *Dermatol Wochenschr.* 105: 1152-7, 1937.
14. Charles LA, Caldas ML, Falk RJ, Terrell RS, Jennette JC. Antibodies against granule proteins activate neutrophils in vitro. *J Leukoc Biol.* 50(6):539-46, 1991.
15. Specks U, Wiegert EM, Homburger HA. Human mast cell expressing recombinant proteinase 3 (PR3) as substrate for clinical testing for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Clin Exp Immunol.* 109:286-95, 1997.
16. Frampton G, Jayne DRW, Perry GJ, et al. Autoantibodies to endothelial cells and neutrophil cytoplasmic antigens in systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol.* 82(2):227-32, 1990.
17. Guillevin L, Visser H, Noel LH, Pourrat J, Vernier I, Gayraud M, Oksman F, Lesavre P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg-Strauss syndrome-62 patients. *J Rheumatol.* 20(8):1345-9, 1993.

Sonuç olarak BH, büyük ve küçük damarları tutan bir vaskülitin bulunması, anti-endotelyal antikorların varlığı, proinflamatuvar sitokinlerin, toksik oksijen ürünlerinin artışı ve supresör T-lenfosit fonksiyonlarında bozukluk olması nedeniyle, ANCA pozitifliği gösteren vaskülitlerle benzerlik göstermesine karşın, bu çalışmadaki BH'nda de ANCA'nın negatif bulunması, BH patogenezinde ANCA'nın rolünün olmadığı görüşünü desteklemektedir. Ancak daha geniş hasta grubuyla yapılacak çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

Yazışma adresi: Mualla Uzun Polat, Çiğdem mah. 30. cad. 3/15 Karakusunlar- Ankara
e-posta: polatmualla@gmail.com

18. Rider LG, Wener MH, French J, Sherry DD, Mendelman PM. Autoantibody production in Kawasaki syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 11(4):445-9, 1993.
19. Ronda N, Esnault VL, Layward L, Sepe V, Allen A, Feehally J, Lockwood CM. Antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) of IgA isotype in adult Henoch-Schonlein purpura. *Clin Exp Immunol.* 95(1):49-55, 1994.
20. 20- Yang CW, Park IS, Kim SY, Chang YS, Yoon YS, Bang BK, Choi YJ et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis and renal failure in Behçet disease. *Nephrol Dial Transplant.* 8:871-3, 1993.
21. 21- Baleva M, Kolarov Z, Nikolov K. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody in two patients with Behçet's disease. *Nephrol Dial Transplant.* 9:876, 1994.
22. 22- Vaiopolus G, Katzinikolaou P, Tsiroyanni A, Mavropoulos S, Stamatelos G, Terzioglu K, Tzonou A et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody in Adamantiadis- Behçet's disease. *Br J Rheumatol.* 33:406-7, 1994.
23. 23- Ben Hmida M, Hachicha J, Kaddour N, Makni H, Aydel FZ et al. ANCA in Behçet's disease. *Nephrol Dial Transplant.* 12:2465-6, 1997.