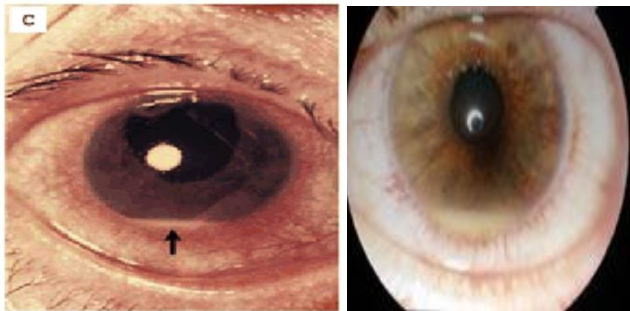


# BEHÇET HASTALIĞI

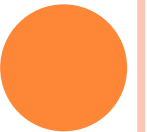
Dr. Melike Ersoy

MAA Acıbadem Üniversitesi, Romatoloji BD



## Konuřma Planı:

- Behçet Hastalığı kliniği
- Tanıda güçlükler
- Tedavi yaklaşımları



- Behçet Hastalığı (BH) tekrarlayan oral aftöz ülserler, genital ülserler, cilt lezyonları, göz tutulumu ve diğer sistem tutulumları (vaskülit, GIS, nörolojik) ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen sistemik inflamatuvar bir vaskülitir
- İlk defa 1937'de Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından 3 majör bulgu (tekrarlayan oral aft, genital ülser ve üveit) olarak tanımlanmıştır.



## Etyoloji ve Patogenez

- Behçet Hastalığı poligenik otoinflamatuvar hastalık olarak kabul edilebilir
- Etyolojide en geçerli risk faktörlerinden biri HLA-B51 pozitifliğidir
- Ancak Behçet Hastalığının en endemik olduğu bölgelerde bile HLA-B51 pozitifliği %60 civarındadır



- BH etyolojisi net olarak bilinmemektedir.
- Genetik yatkınlıkla birlikte enfeksiyon ve çevresel faktörlerin tetiklemesi sonucu ortaya çıktığı, otoimmün ve otoinflamatuvar mekaizmaların rol oynadığı düşünülmektedir
- HLA-B51 alleli MHC lokusu, 6p kromozomu üzerinde bulunmakta ve Eski İpek Yolu trasesindeki bölgelerde (özellikle Türkiye ve Japonya'da) BH ile güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir
- Bu bölgelerde hastaların %60'ında HLA-B51 pozitifliği gösterilmiştir
- IL-10 ve IL23R-IL12B2 genlerinin de patogeneizde rolü olduğu düşünülmektedir



- HSV-Tip 1 ve Streptococcus Sanguis gibi mikroorganizmaların çevresel tetkileyiciler olduğu düşünölmektedir
- Mikroorganizmaların antijenlerinin HSP-65 gibi insan ısı şok proteinleriyle yüksek benzerlik göstermesi ve çapraz reaksiyon sonucunda immun yanıtın tetiklenmesi sonucu patogeneizde rol oynadıkları düşünölmektedir
- En çok incelenilen mikroorganizma Streptococcus'tur
- Tonsillit atakları, dental çürüklerin BH alevlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir
- Antibakteriyel tedavilerin artrit ve mukokutanöz tutulumlarda faydalı olduğu gösterilmiştir
- HSV Tip 1, BH'larının tükürük, intestinal ülserler ve genital ülserlerinde gösterilmiştir



- BH patogenezinde T lenfosit hücreleri de rol oynar
- T lenfosit aktivasyonu, inflamatuvar sitokin salınımını artırır
- $\gamma\delta$ T hücreleri, sitotoksik T hücreleri, Th1 T hücreleri, T reg ve Th17 hücreleri patogeneizde rol oynar



## Epidemiyoloji

- Akdeniz, Orta Doğu ve Uzak Doğu başta olmak üzere Eski İpek Yolu trasesinde en sık görülür
- HLA-B51 sıklığı ile benzerlik ve güçlü ilişki mevcuttur
- Türkiye'de prevalans 420/100.000 olup, dünyada en sık görüldüğü ülkedir
- İran, İsrail, kuzey Çin ve Kore diğer sık ülkelerdir





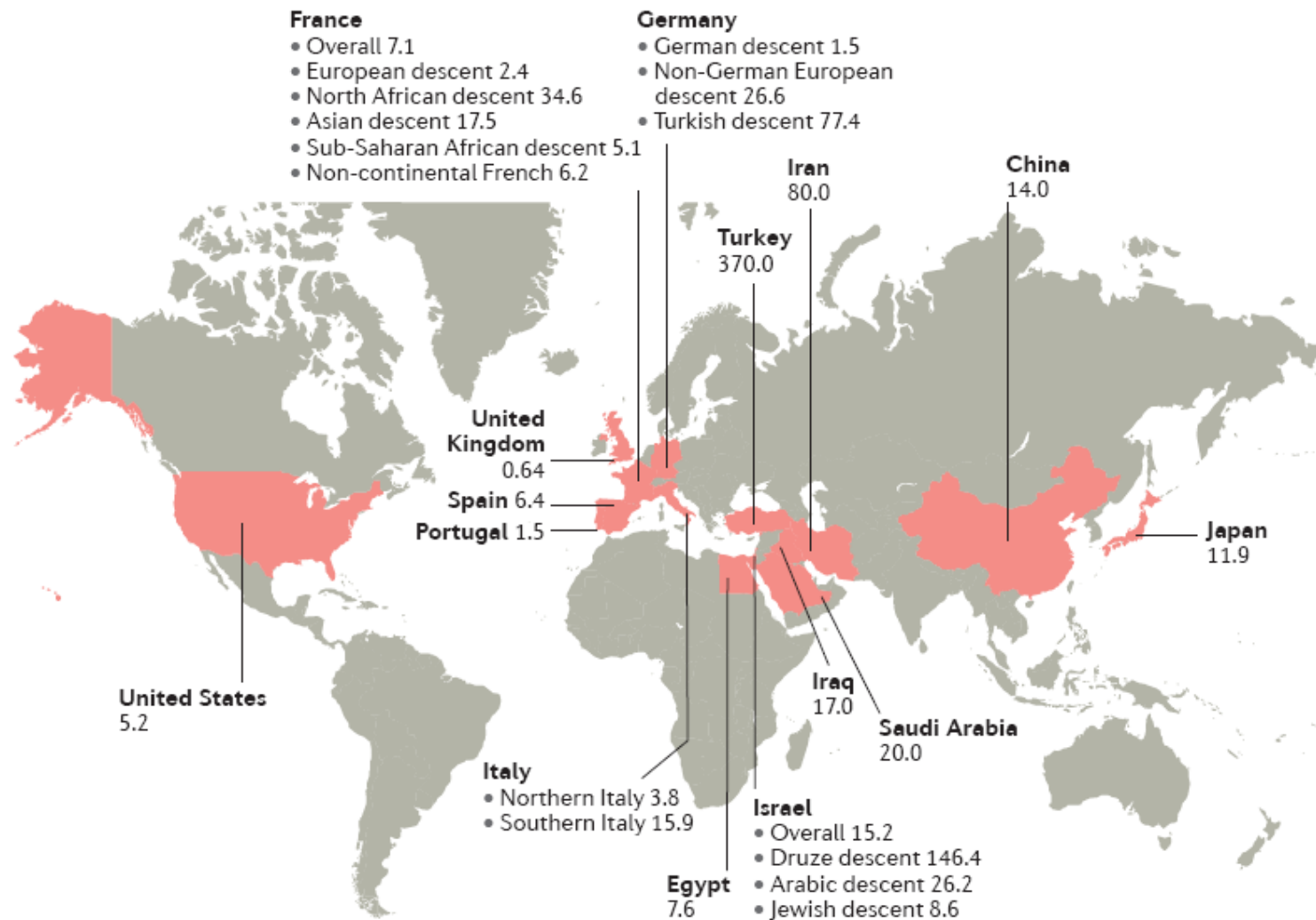


Figure 1 | **The prevalence of Behçet syndrome.** Prevalence (shown as people per 100,000 population) of Behçet syndrome is higher along the ancient Silk Route (for example, Turkey, Iran, Japan and Korea) than in other parts of the world<sup>123</sup>. Prevalence also increases from north to south, with much lower figures in the United Kingdom than in Italy and Spain. Immigration patterns also seem to have an increasing influence on Behçet syndrome prevalence in Europe and have provided interesting insights. For example, studies from Germany and the Netherlands have shown that although prevalence is higher in immigrant populations than the general German or Dutch populations, this prevalence is somewhat lower than that in the countries of origin<sup>65,66</sup>.



## Klinik Bulgular

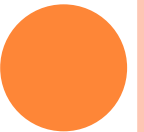
- Mukokutanöz lezyonlar en sık başlangıç bulguları olup, göz, vasküler ve nörolojik tutulum daha nadir görülüp, daha ciddi bulgulara neden olur
- Genç erkeklerde (<25 yaş) ve majör organ tutulumu olanlarda hastalığın erken evresinde mortalite oranları belirgin olarak daha yüksektir
- Majör mortalite nedenleri büyük damar tutulumu ve parankimal SSS tutulumudur



# Mukokutanöz Bulgular

## Oral Ülser

- İlk ortaya çıkan ve en sık görülen semptom
- Minör aftöz ülserler (<10 mm), majör aftöz ülserler (>10 mm) olarak karşıya çıkabilir
- Erkeklerde hastalığın erken döneminde oral ülser ataklarının sık olması, majör organ tutulumunun bir göstergesi olabilir





## Genital Ülser

- Genital aftöz ülserler hastaların %60-65'inde görülür
- BH tanısında çok güçlü bir destekleyici bulgudur
- Erkeklerde skrotum, kadınlarda vulva ve vajinada görülür
- Ağrılıdır ve iz bırakarak iyileşir







Medscape®

[www.medscape.com](http://www.medscape.com)



Source: Expert Rev Ophthalmol © 2007 Future Drugs Ltd

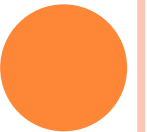






## *Diğer cilt bulguları:*

- Eritema nodozum
- Psödofolikülit
- Papulopüstüler lezyonlar
- Akneiform noduller









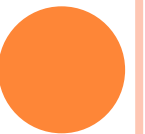
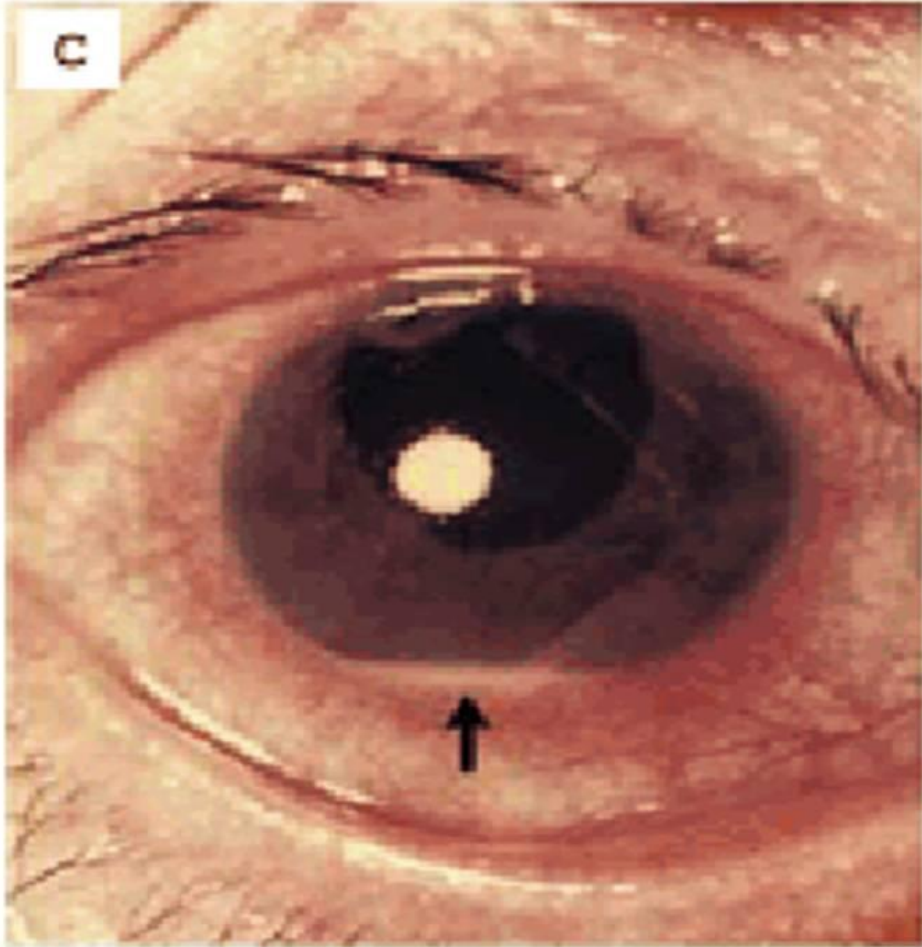


## Göz tutulumu

- Hastaların %30-70'inde göz tutulumu görülür
- %25'inde tedaviye rağmen kalıcı görme kaybı gelişir
- Modern immunsupresif tedavilerle prognoz iyileşmektedir
- Tipik göz tutulumu; kronik, tekrarlayan, non-granulomatöz üveittir. **Anterior, posterior ya da panüveit** olarak karşıya çıkabilir
- **Hipopiyon, superfisyal retinal infiltratlar, retinal hemoraji, retinal ven okluzyonu BH üveiti açısından patognomoniktir**
- Diğer göz bulguları: retinit, vitrit, glokom, katarakt..







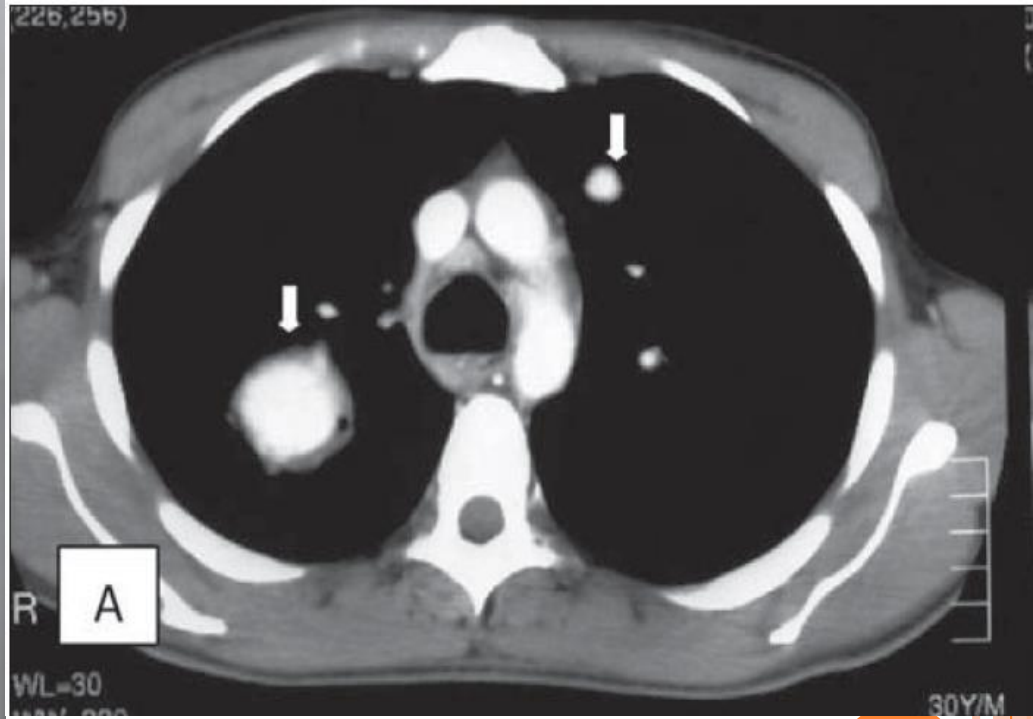
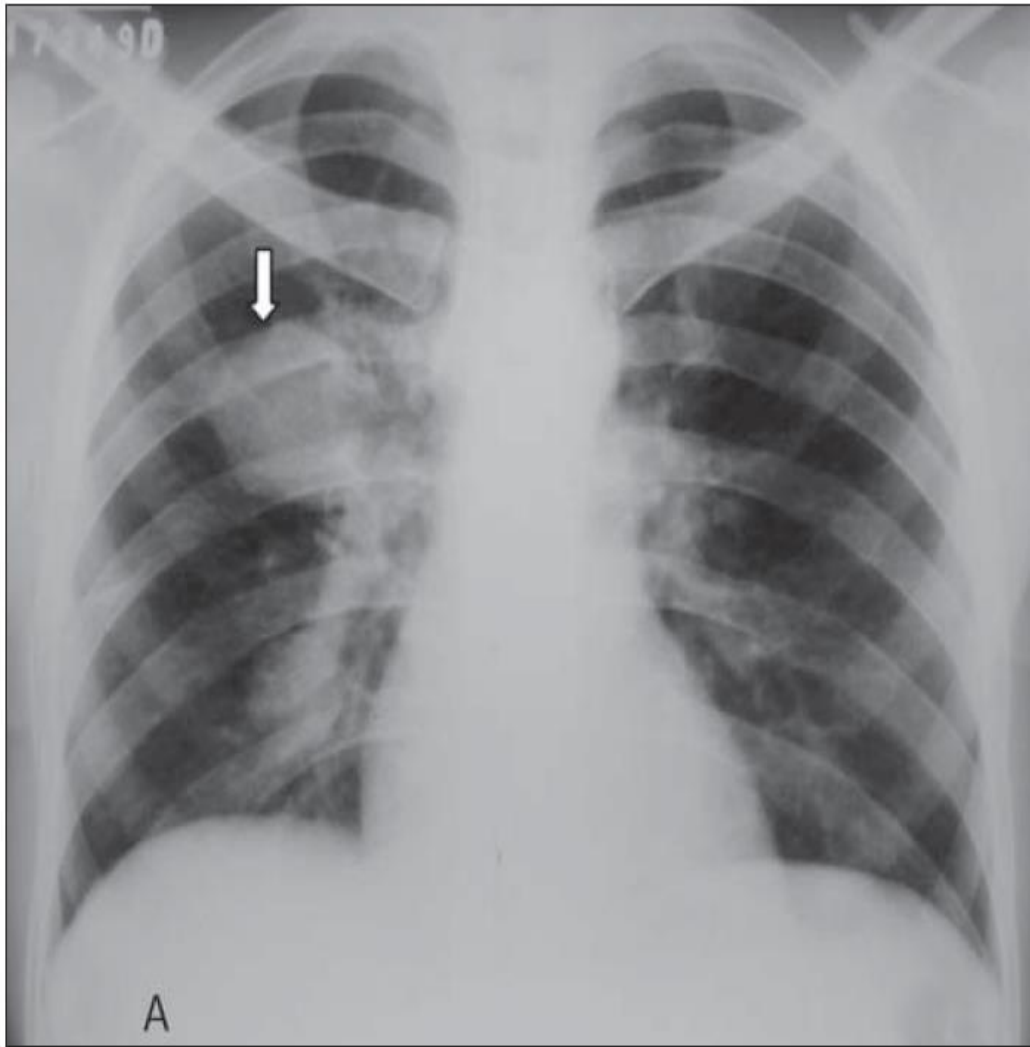
## Vasküler tutulum

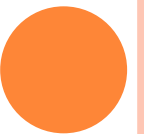
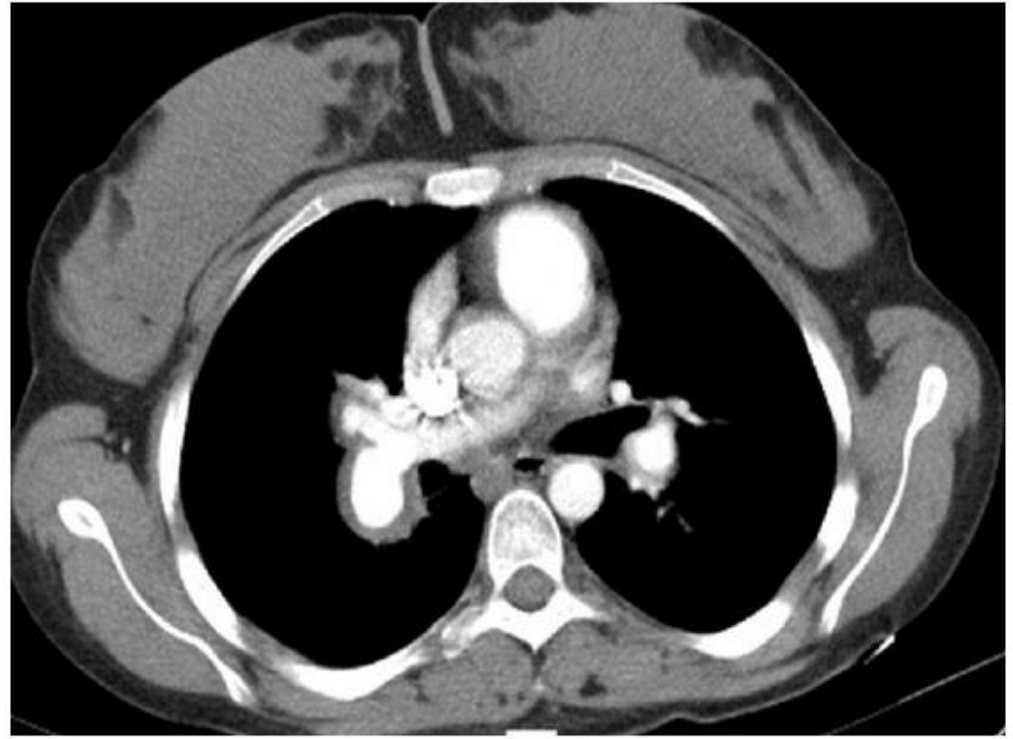
- Tüm çaplardaki damarları, hem arteriyel hem venöz sistemi tutabilir
- Venöz sistem tutulumu daha sıktır
- Hastaların %30'unda venöz trombos, %3'ünde arteriyel tutulum görülmektedir
- Geç dönemlerde ortaya çıkan (>40 yaş) non-pulmoner arteriyel hastalık dışında BH'larının %75'i ilk vasküler olayı hastalığın ilk 5 yılında yaşar
- Alt ekstremitte ven trombozu (süperfisyal ve derin) en sık görülen vasküler tutulumdur; posttrombotik sendrom ve venöz kladikasyoya neden olur



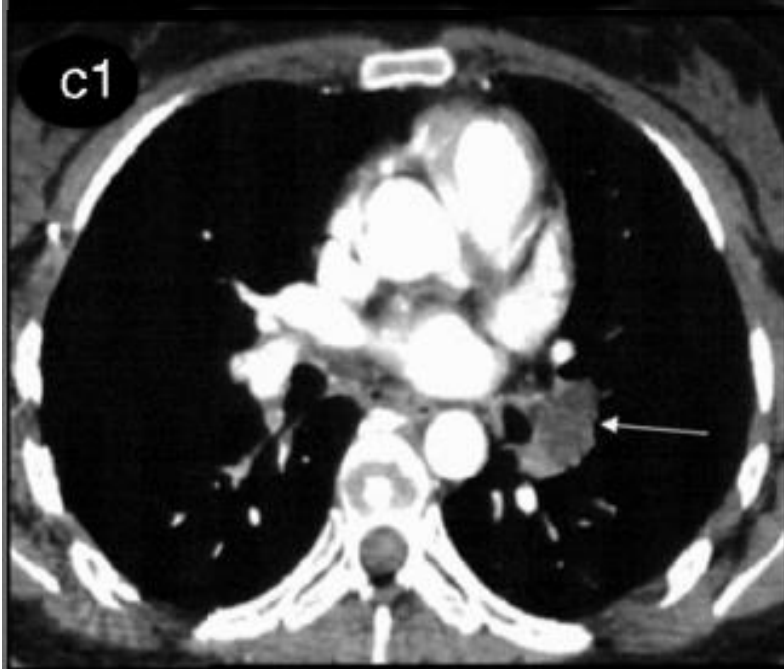
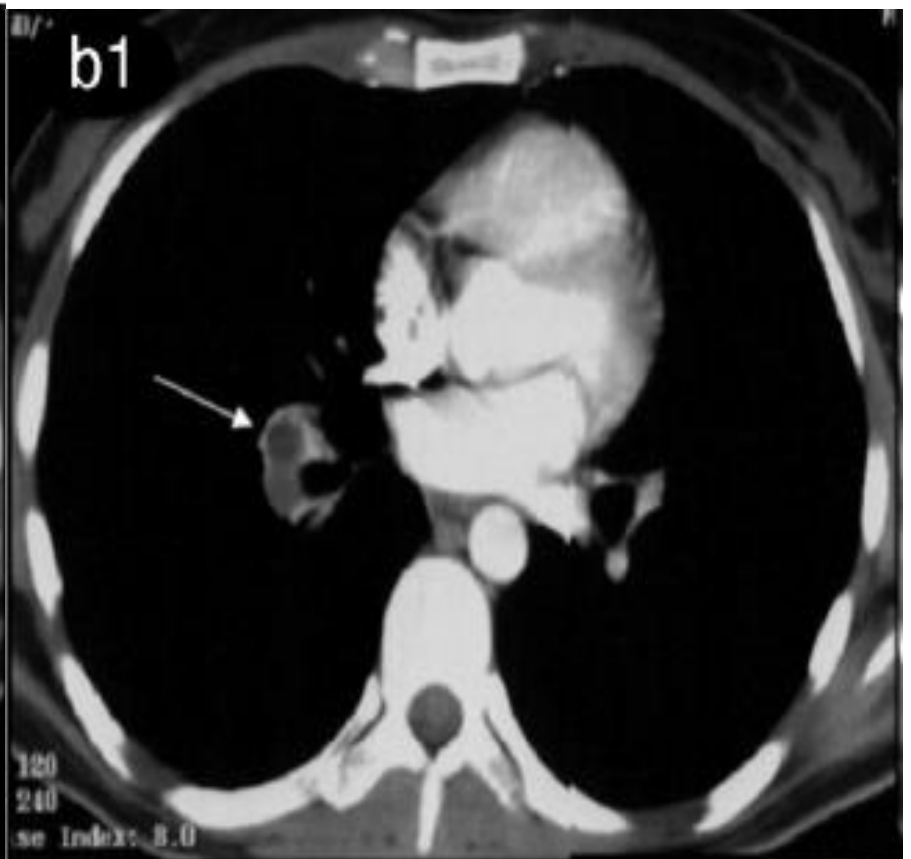
- Pulmoner arter tutulumu (PAT); **pulmoner arter anevrizması (PAA) ya da pulmoner arteriyel tromboz** olarak karşıya çıkabilir
- Hastaların %70'inde anevrizma ya da tromboz immunsupresif tedavi ile gerileyebilir. İlk 7 yılda %20 oranında relaps, %25 oranında mortalite mevcuttur
- Anevrizma çapının yüksek olması ve yüksek PAB kötü prognoza işaret eder
- Budd-Chiari Sendromu sıklıkla IVC ve hepatik venleri tutar. Asiti olan hastalarda mortalite %60 oranındadır











- **Damar tutulumları birliktelik gösterebilir:**
  - Serebral venöz sinüs trombozu ve PAT
  - İntrakardiyak tromboz ve PAT
  - Budd-Chiari Sendromu ve VCI



## Santral Sinir Sistemi Tutulumu

- Hastaların %5-10'unda SSS tutulumu görülür
- Çoğunlukla **Parankimal beyin tutulumu** olarak karşıya çıkar
- **Beyin sapı tutulumu en karakteristik tutulumdur**
- Hemiparezi, kognitif değişiklikler, sfinkter disfonksiyonu belirtileri görülebilir
- MS ile karışabilir. MR ve BOS değerlendirmesi ile ayırıcı tanı yapılabilir
- Optik nörit, duyuusal semptomlar ve spinal kord tutulumu MS'te daha sık görülür



## Ayırıcı Tanı - NBS / MS

---

### Multipl Skleroz

K > E

Başlangıç Sempt - sık:

ON; Sensoryel; spinal;

BS; motor; serebellar;

Başlangıç Sempt - nadir:

Baş ağrısı;

### intra-aksiyal NBS

E > K

Başlangıç Sempt - sık:

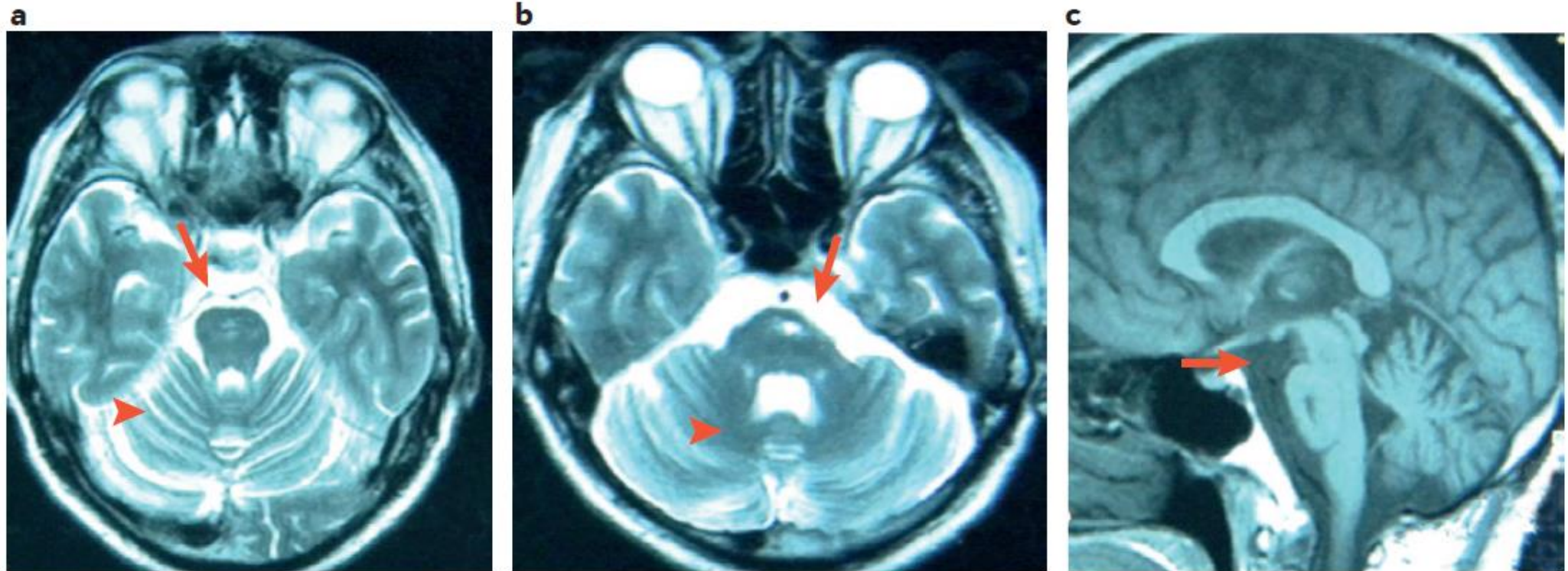
Baş ağrısı; motor;

serebellar; BS/(INO nadir)

Başlangıç Sempt - nadir:

ON; Sensoriyel; spinal;





**Figure 3 | CNS involvement in Behçet syndrome.** Cranial MRI scans a 30-year-old male patient with Behçet syndrome of 12 years' duration. Central nervous system (CNS) involvement began 10 years after diagnosis with severe headache, speech difficulties, swallowing problems and cognitive disturbances. **a** | MRI T2-weighted axial sequence show pontine (arrow) and cerebellar (arrowhead) atrophy. **b** | Also evident are an ischaemic lesion on the pons (arrow) and fourth ventricle dilatation (arrowhead), which are other characteristic lesions of brainstem atrophy. **c** | Sagittal sequence similarly shows the same lesions (arrow).



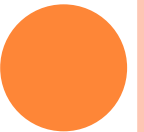
## Gastrointestinal Tutulum

- BH GIS tutulumu karın ağrısı kanlı ishal gibi Crohn Hastalığı belirtileri gibi başlar
- Uzak Doğu Asya dışı diğer bölgelerde daha nadir görülür
- Ülserler genellikle **Terminal ileuma yerleşmiş** derin büyük ve tek lezyon olarak ortaya çıkar perforasyona neden olabilir
- Mukozal biyopside kronik aktif inflamasyon ve vaskülit bulguları görülebilir



## Eklem Tutulumu

- Hastaların %45'inde artralji artrit görülür
- Diğer bulgulardan daha önce ortaya çıkabilir
- Genellikle **alt ekstremitede asimetrik oligoartrit** olarak ortaya çıkar



## Tanı

- 1990 yılında Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tarafından tanı kriteri yayımlandı
- Oral ülser+ 2 majör bulgu => tekrarlayan GU,  
göz bulgusu,  
cilt bulgusu,  
Paterji pozitifliği





*Table 1: ISG criteria for the diagnosis of Behcet disease*

Recurrent oral ulceration	Minor aphthous, major aphthous, or herpetiform ulcers observed by the physician or patient, which have recurred at least 3 times over a 12-month period
<i>Plus any 2 of the following:</i>	
Recurrent genital ulceration	Aphthous ulceration or scarring observed by the physician or patient
Eye lesions	Anterior uveitis, posterior uveitis, or cells in the vitreous on slit lamp examination; or retinal vasculitis detected by an ophthalmologist
Skin lesions	Erythema nodosum observed by the physician or patient, pseudofolliculitis, or papulopustular lesions; or acneiform nodules observed by the physician in a postadolescent patient who is not receiving corticosteroids
Positive pathergy test	Test interpreted as positive by the physician at 24-48 h



## Paterji Testi

- Minör travma sonrası ciltte görülen nonspesifik hiperreaktivite reaksiyonudur
- **BH için spesifik bir bulgudur**
- 20 gauge enjektör ucunun önkolun avasküler bölümüne 5 mm kadar intradermal batırılması ile yapılır
- 48 saat içinde endüre **eritematöz papul ya da püstül** gelişmesi pozitif test olarak değerlendirilir
- Paterji testi pozitifliği coğrafi dağılıma göre değişir Orta Doğu'da %60 Kore'de %15 oranında pozitif saptanır



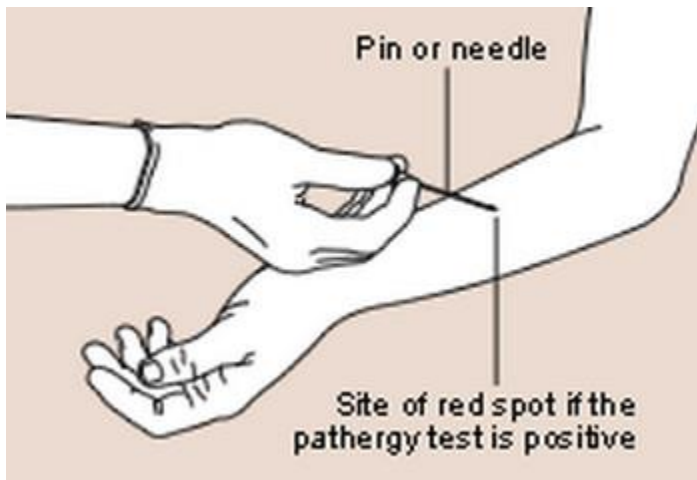
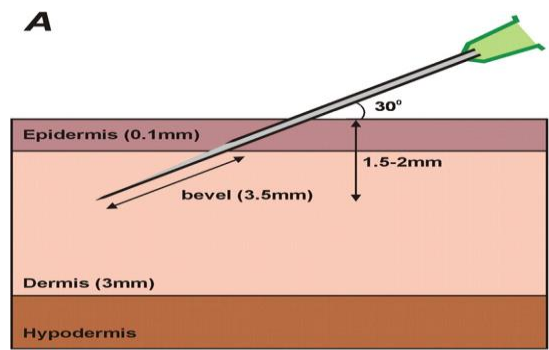


Table 1 | Features helpful in the differential diagnosis of Behçet syndrome

Feature	Frequently confused with	In Behçet syndrome
Oral ulcers	Recurrent aphthous stomatitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• More-painful, more-frequent and multiple ulcers</li> <li>• Occasional major ulcerations (&gt;1 cm in diameter), sometimes with involvement of the soft palate and oropharynx</li> </ul>
Papulopustular lesions	Acne vulgaris	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Present on upper torso and on the extremities</li> <li>• Persistent at older age (&gt;40 years of age)</li> </ul>
Genital ulcers	Reactive arthritis and Herpes simplex virus infection or other sexually transmitted infections	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scar-forming</li> <li>• More-frequent on the scrotum and labia</li> <li>• Rarely occur on the penis shaft, glans penis, cervix or vagina</li> </ul>
Erythematous nodular lesions	Erythema nodosum due to a variety of causes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple, painful and recurrent lesions</li> <li>• Occur in atypical areas (for example, face, buttocks, neck and forearms)</li> <li>• Leave residual pigmentation</li> <li>• Show evidence of vasculitis on histology</li> </ul>
Non-granulomatous uveitis	Other causes of infectious and non-infectious uveitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients are more likely to be male and young (20–30 years of age)</li> <li>• Bilateral and recurrent episodes that mainly involve the posterior pole with isolated anterior segment involvement in ~10% of patients<sup>55</sup></li> <li>• Characterized by smooth-layered hypopyon, superficial retinal infiltrate with retinal haemorrhages and branch retinal vein occlusion with vitreous haze</li> </ul>
Lower extremity vein thrombosis	Idiopathic thrombosis, venous insufficiency and thrombophilia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients are more likely to be male and young (20–30 years of age)</li> <li>• Bilateral involvement with more-frequent relapses with incomplete recanalization and more collateral formation</li> <li>• Both superficial and deep veins are involved</li> <li>• Post-thrombotic syndrome and venous claudication are frequent</li> </ul>
Budd–Chiari syndrome	Idiopathic, associated with pregnancy or post-partum and associated with myeloproliferation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients are more likely to be male and young (20–30 years of age)</li> <li>• Frequent occlusion of the inferior vena cava rather than isolated occlusion of the hepatic veins</li> <li>• ‘Silent’ presentation without ascites</li> <li>• Vascular interventions are unsuccessful</li> </ul>
Cerebral venous sinus thrombosis	Idiopathic, Crohn’s disease and associated with pregnancy or delivery	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients are mostly male and young (20–30 years of age)</li> <li>• Subacute clinical onset is common</li> <li>• Manifests less often with focal deficits and seizures</li> <li>• Venous infarcts are rare</li> </ul>
Parenchymal CNS involvement	Multiple sclerosis, sarcoidosis, lymphoma and tuberculosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brainstem and/or basal ganglia are predominantly involved</li> <li>• Lesions are large and confluent, extending from the brainstem to the diencephalon and basal ganglia</li> <li>• Brainstem atrophy is almost pathognomonic</li> </ul>
Pulmonary artery involvement (PAI), peripheral arterial or abdominal aortic aneurysms*	Takayasu arteritis or giant cell arteritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients are more likely to be male and young (&lt;50 years of age) especially when associated with PAI</li> <li>• Uniformly thrombosed</li> <li>• Mostly multiple (PAI)</li> <li>• Usually solitary (for peripheral or abdominal aneurysms)</li> <li>• Associated with fever and increased acute phase response</li> <li>• Occlusions are usually thrombotic</li> <li>• Stenosis or occlusions owing to homogeneous concentric wall thickness are not compatible with Behçet syndrome</li> <li>• Pulmonary arterial aneurysms are almost pathognomonic for Behçet syndrome</li> </ul>

- BH tekrarlayan oral aft öyküsü olmaması halinde nadiren görülür
- OA yokluğunda başka tanı önplanda düşünülmelidir
- Rekürren GU, BH varlığını düşündürten en güçlü bulgulardandır
- Göz bulguları başka bir bulgu olmasa da BH açısından spesifik olabilir
- Majör vasküler tutulum ve nörolojik tutulumlar nadir rastlanmasına rağmen spesifik bulguları nedeniyle BH tanısında güçlü elementlerdendir
- Genç bir erkekte (<45 yaş) PAA ya da periferik arter anevrizması endemik bir bölgede BH'ni düşündürmelidir



- Yine beyinsapı; bazal ganglion lezyonları BH açısından spesifiktir
- GIS tutulumu BH açısından zayıf bulgulardandır
- BH ve Crohn Hst ayırıcı tanısı yapılması oldukça güçtür (OA; üveit; artrit; eritema nodozum; karın ağrısı; kanlı ishal...)
- Patolojide Crohn spesifik bulgu ayırıcı tanıda yardımcı olabilir





Table 2 | **Strong and weak elements\* to discriminate Behçet syndrome**

Elements	Explanation
<b>Strong</b>	
Oral ulcers	Absence strongly suggests another diagnosis
Eye disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A top discriminatory finding in a formal analysis in formulating disease criteria<sup>1</sup></li> <li>• A disease-defining factor in a factor analysis<sup>7</sup></li> <li>• Unique findings found by ophthalmologists masked to disease at other sites<sup>8</sup></li> </ul>
Genital ulceration	A top discriminatory finding in a formal analysis in formulating disease criteria <sup>1</sup>
Major vascular involvement	Pulmonary arterial aneurysms are almost unique to Behçet syndrome <sup>15</sup>
Parenchymal neurological disease	As shown in a comparative and masked study, isolated brainstem atrophy and lesions extending from the brainstem to basal ganglia are quite suggestive of Behçet syndrome <sup>16</sup>
<b>Weak</b>	
Geographical variation in disease expression	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinal disease is more frequent in far-east Asia, especially in Japan, but rather infrequent in Turkey.</li> <li>• By contrast, vascular disease is less common in far-east Asia than in Turkey and other Middle Eastern countries</li> <li>• Milder disease has been reported among patients from non-endemic areas, such as the United States<sup>123</sup></li> </ul>
Association with Crohn's disease	Difficult to distinguish from Crohn's disease if extraintestinal manifestations are not present <sup>19</sup>
Distinct disease subsets	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vascular disease and acne–arthritis–enthesitis clusters are two important subsets<sup>5</sup></li> <li>• Presence of these subsets suggests that more than one common pathogenetic mechanism is operative</li> </ul>
Different response to various drugs	Varying responses to immunosuppressive treatments could be another indicator of more than one disease mechanism in Behçet syndrome

\*A strong element is defined as a feature that attempts to define Behçet syndrome as a distinct nosologic entity with a unique pathogenesis and more or less unique disease features. A weak element points to more than one common pathogenetic mechanism.



## Prognoz

- BH relaps ve remisyonlarla seyreden bir hastadır
- Prognoz; klinik tutulumla baęlı olarak değişir
- En önemli morbidite nedeni göz ve nörolojik tutulumdur; kalıcı görme kaybı ve ölümcül sistemik tutulumla neden olabilir
- Modern immunsupresif tedaviler ve daha agresif tedavi yaklaşımları ile son on yılda prognoz iyi yönde gelişmiştir
- En yüksek mortalite oranı Türkiye'de olup serilerde %9.8 civarındadır
- **Majör ölüm nedeni majör damar tutulumu(%43.9) ve SSS tutulumudur (%12.2)**





## Tedavi

- Tedavide amaç; inflamatuvar alevlenmeleri ve relapsları kontrol altına almak; organ disfonksiyonunu engellemektir
- Ciddi hastalık açısından yüksek risk grubunda olan genç erkek hastalar, majör organ tutulumu açısından yakın takip edilmeli ve bu durumda agresif olarak tedavi edilmelidir



## Mukokutanöz ve Eklem Tutulumu

- Topikal kortikosteroid tedavileri rekurrensi az olan hastalarda sistemik tedavilere gerek kalmadan kontrol altına alabilir
- Rekurrensleri engellemek için sistemik tedaviler uygulanabilir
- **Kolşisin ilk başlanan tedavidir**
- Lactobacilli lozenges
- Apremalist
- Thalidomid
- IFN  $\alpha$
- Etanercept kullanılabilir



## Major Organ Tutulumu

### *Posterior üveit:*

Azatiyoprin

Siklosporin

+ Kortikosteroid

IFN $\alpha$

TNF $\alpha$  inhibitörleri (infliksimab)

### *Arteriyel anevrizma:*

Yüksek doz kortikosteroid + Aylık siklofosfamid pulse tedavi

İdame olarak azatiyoprin ile devam edilir

Periferal arteriyel tutulumlarda cerrahi işlem gerekebilir



## *Derin venoz trombozu:*

- Azatiyoprin veya siklosporin gibi immunsupresif tedaviler önerilir
- BH trombozu damar duvar inflamasyonu sonucu geliştiğinden; emboli riski tasimadigindan antikoagulan tedavi önerilmez
- İntrakardiyak trombozlarda antikoagulan tedavi başlanabilir
- PAA olan ve DVT bulgusu olan hastalarda antikoagulan tedavi başlanması anevrizma rüptürüne neden olabilir



*Parankimal SSS tutulumu:*

Yüksek doz kortikosteroid+ azatiyoprin

Siklosporin nörotoksik etkisi nedeniyle kontrendikedir

*GIS tutulumu:*

5-ASA

Azatiyoprin

Anti TNF tedaviler uygulanabilir



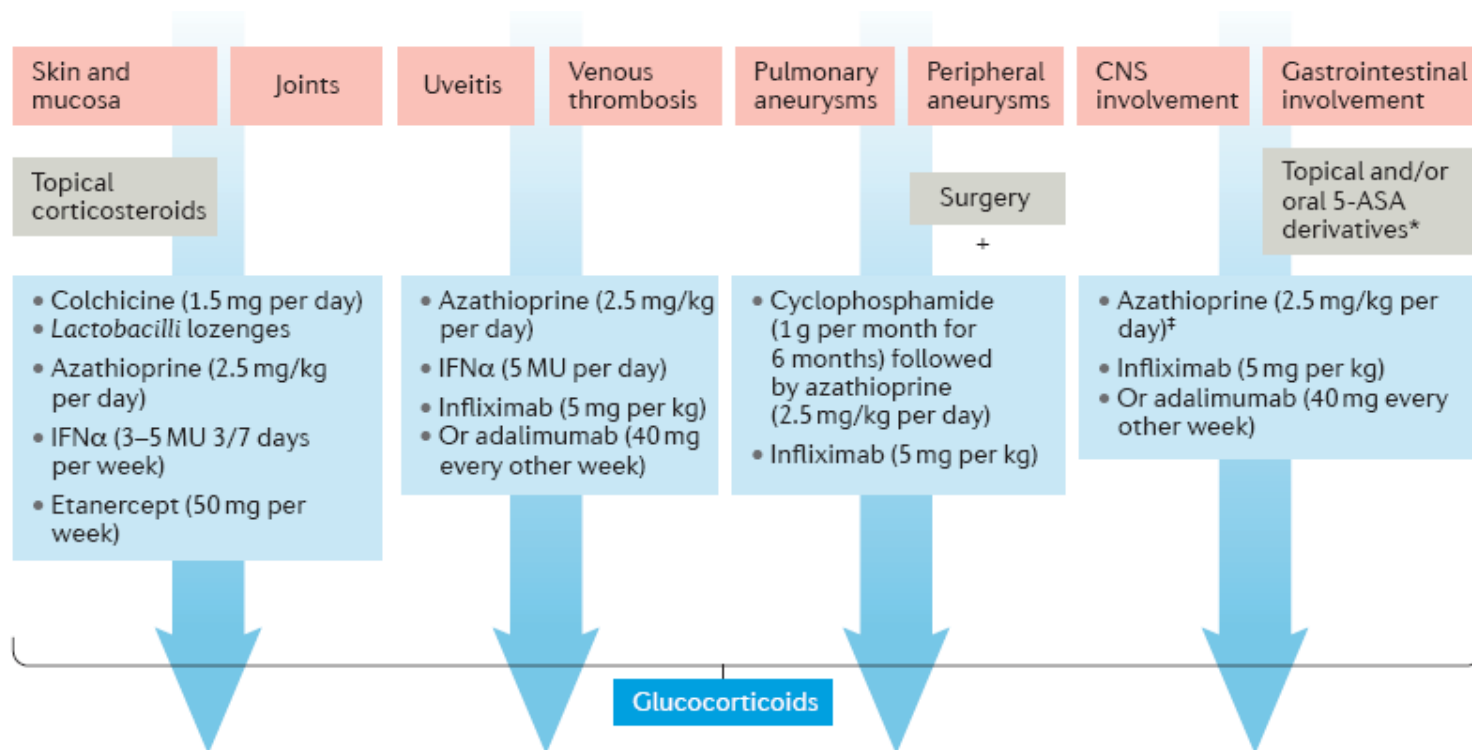


Figure 4 | **Management of Behçet syndrome.** Treatment is individualized to each patient according to the type and severity of organ involvement, patient age, patient sex and disease duration. In our centre (Cerrahpaşa Medical Faculty, Turkey) patients with only skin-mucosa involvement and joint involvement can be managed with topical agents and colchicine. Those who continue to have bothersome lesions despite these measures can be prescribed immunosuppressive or immunomodulatory agents such as azathioprine, IFN $\alpha$ , thalidomide, apremilast or anti-TNF agents. In patients with eye, vascular, central nervous system (CNS) or gastrointestinal involvement immunosuppressive agents such as azathioprine are used as first-line treatments. Biological agents such as IFN $\alpha$  or anti-TNF antibodies are used in patients refractory to immunosuppression. Cyclophosphamide is usually the first choice for the initial treatment of arterial aneurysms that are life threatening. Pulmonary lobectomies in cases of giant pulmonary arterial aneurysms, or surgical resection of peripheral large aneurysms, can also be performed after immunosuppressive treatment. Glucocorticoids can be used for rapid suppression of inflammatory flares to prevent damage in all types of involvement. 5-ASA, 5-aminosalicylic acid. \*Mild cases. <sup>†</sup>Moderate and severe cases.





## Mesajlar

- Oykude oral aft yok ise BH tanisi zor
- Tanıda spesifik göz; norolojik ve vasküler bulgular, GIS tutulumuna göre daha patognomoniktir
- Tanıdan itibaren ilk 5 yıl majör organ tutulumu açısından özellikle erkek hastalar yakın takip edilmelidir
- Mortalite büyük damar tutulumu ve nörobehçette en sıktır
- Hemoptizli genç erkekte PAA'ya dikkat edilmeli, PAA dışlanmadan antikoagulan tedavi verilmemelidir
- DVT ile başvuran genç erkeklerde BH akla gelmelidir
- BH DVT'u inflamasyona sekonder geliştiğinden antikoagulan tedavi önerilmez





**TEŞEKKÜRLER...**

