

Behçet Hastalığı

Kas-iskelet sistemi tutulumu

Doç. Dr. Gökhan Sargın
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Romatoloji Bilim Dalı

Behçet Hastalığı

- Prof. Dr. Hulusi Behçet (1937)
- Üçlü semptom kompleksi
 - rekürren aftöz stomatit
 - genital ülser
 - hipopyonlu üveit



Behçet hastalığı; 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından rekürren aftöz stomatit, genital ülser ve hipopyonlu üveitten oluşan üçlü semptom kompleksi olarak tarif edilmiştir.

Behçet Hastalığı

Heterojen klinik özellikler gösteren,
pek çok sistemi tutabilen,
değişken çaplı damar vaskülit

Cilt ve mukoza

- Oral aft
- Genital ülser
- Papulopüstüler lezyonlar
- Nodüler lezyonlar

Kas-iskelet sistemi

- Artrit
- Artralji
- Entezit



Antony Gormley - Tate

Sinir sistemi

- Parenkimal beyin lezyonları
- Serebral sinus trombozu

Göz

- Anterior üveit
- Posterior üveit
- Panüveit
- Retinal vaskülit

Damar

- Arteriyel
 - Anevrizma
 - Tromboz
- Venöz
 - Yüzeysel tromboflebit
 - Derin ven trombozu
 - Vena kava trombozu
 - Budd-chiari sendromu
 - Intrakardiyak tromboz

Gastrointestinal sistem

- İleum ve kolon ülserleri

Klinik Bulgular



Tekrarlayan oral
aft (%99)



Tekrarlayan genital
ülser (%80)



Göz Tutulumu
(%50)



Artrit
(%40-60)



Merkez sinir
sistemi (%5)



Venöz tutulum
(%30)



Arter tutulumu
(%4)



Pulmoner arter
tutulumu (%2)

Behçet hastalığında majör organ tutulumlarını mukoza-deri yada göz oluştururken; kas-iskelet sistem tutulumu ve GIS tutulumu minör klinik bulguları oluşturmaktadır. Tekrarlayan aft hastaların %99, .. artrit hastaların %40'ında görülmektedir

Artrit

Non-eroziv

Asimetrik

İntermitant
(1-3 hafta süreli)

Genellikle her atakta farklı eklemler tutulur

Eklemler tutulum paterni spondilartirit grubu hastalıklara benzemektedir

Artrit



Klinik olarak hastalarda ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı vardır,
Ancak kızamıklık çoğunlukla yoktur ve kırmızı artrit nadirdir

Artrit

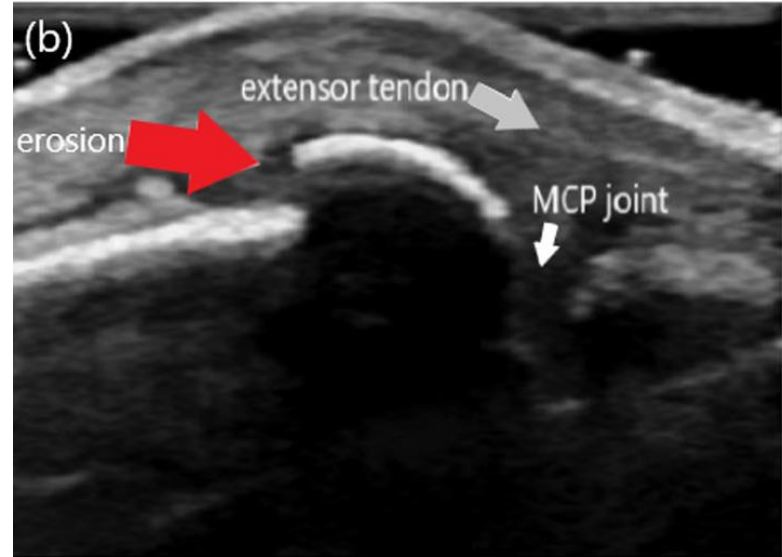


Bu hastalarda dizler ve sonrasında da ayak bilekleri olmak üzere alt ekstremitte tutulumları ön plandadır.
El ve el bilek eklemleri gibi romatoid artrite benzer küçük eklem tutulumu oldukça nadirdir.

Artrit

Lokalizasyon	Diz	%33	Eklemler Sayısı	Monoartrit	%66
	Ayak bileđi	%24		Oligoartrit	%29
	El bileđi	%14		Poliartrit	<%5
	El	%11			
	Ayak	%8	Süre	Akut (<6-8 hafta)	%89
	Dirsek	%5		Kronik (>8 hafta)	%11
	Sakroiliak eklem	<%5			
	Kalça	<%5			
	Omuz	<%5			

Eroziv Artrit



*sporadik vaka/vaka serileri

Sağ el bilekte karpal ankloz ile birlikte eroziv artrit
Bu durumun tekrarlayan dijital vasküler iskemi ve vaskülitte bağlı olduğu düşünülmektedir

Eroziv Artrit



*sporadik vaka/vaka serileri

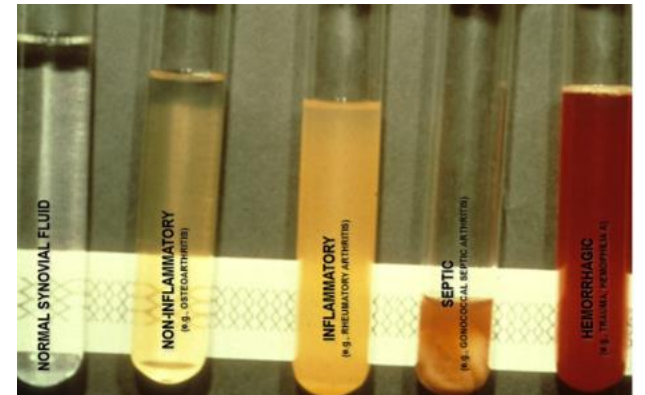
Sağda 1. metatarsofalangeal ve 1. interfalangeal eklemlerde
Solda aşil tendonunun kalkaneusun üst kısmına erozyon görülmektedir

Sinovial Sıvı Analizi

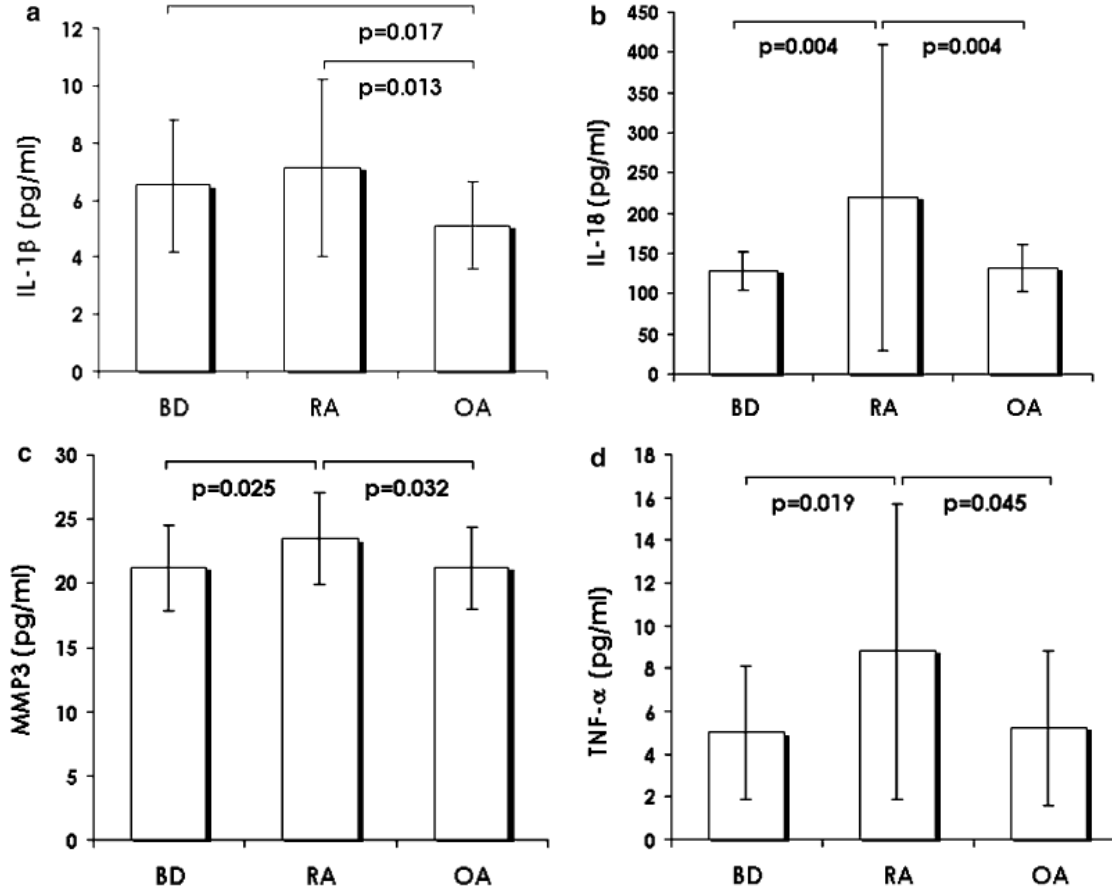
Sinovial Sıvı	İnflamatuvar	Enfeksiyöz
Açıklık	Şeffaf → Opak	Opak/Pürülan
Viskosite	Düşük	Düşük
WBC, mm ³	2.000-10.000	>50.000*
PMN, %	≥50	≥75
Kültür	Negatif	Genellikle pozitif (%40-70)
LDH (kan düzeyine göre)	Yüksek	Değişken
Glukoz, mg/dl	Serumdan düşük (>25)	Serumdan düşük (<25)

*volum>3,5 ml

Sinovial sıvı incelemesi inflamatuvar karakterde

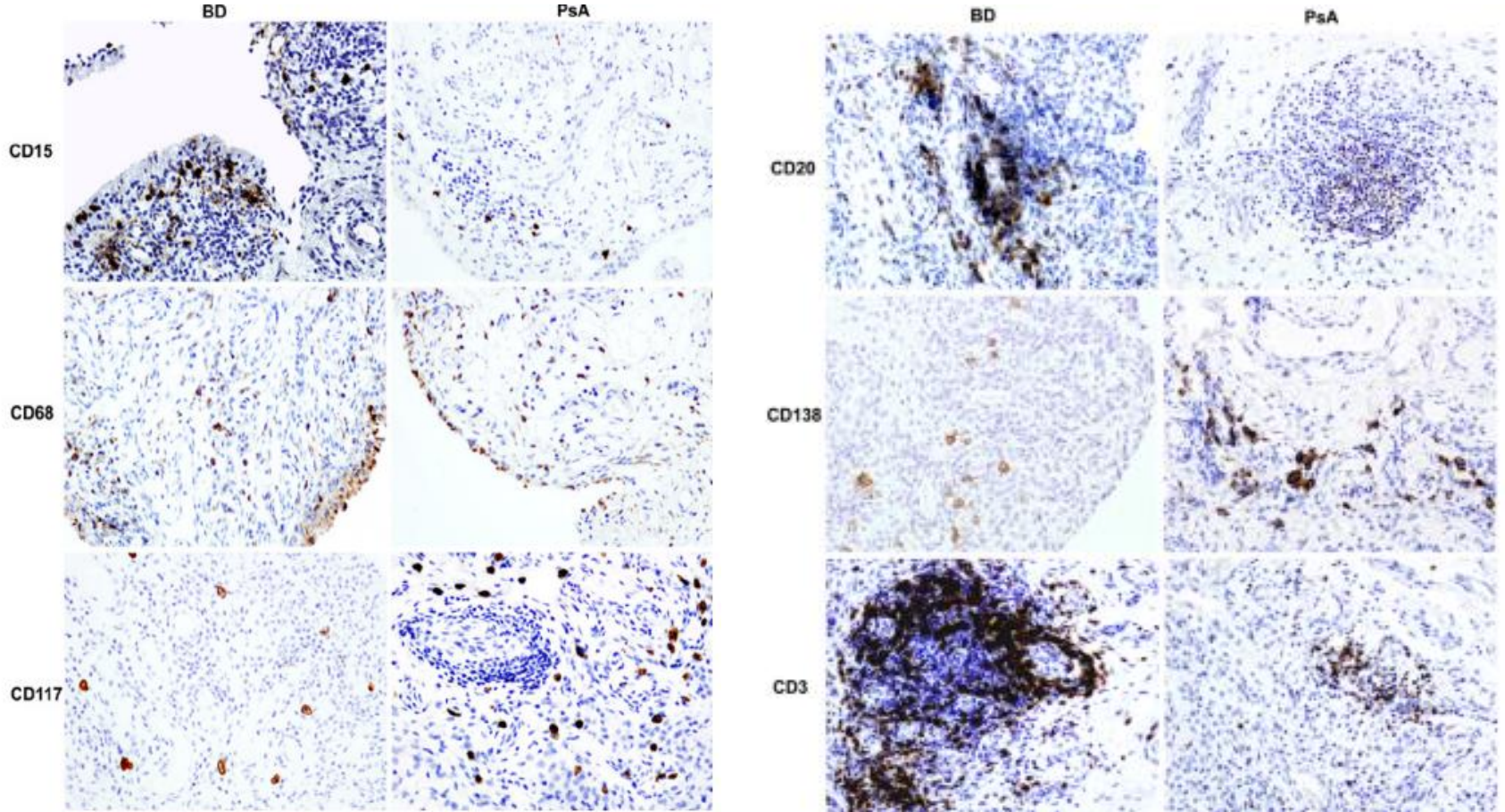


Sinovial Sıvı Analizi



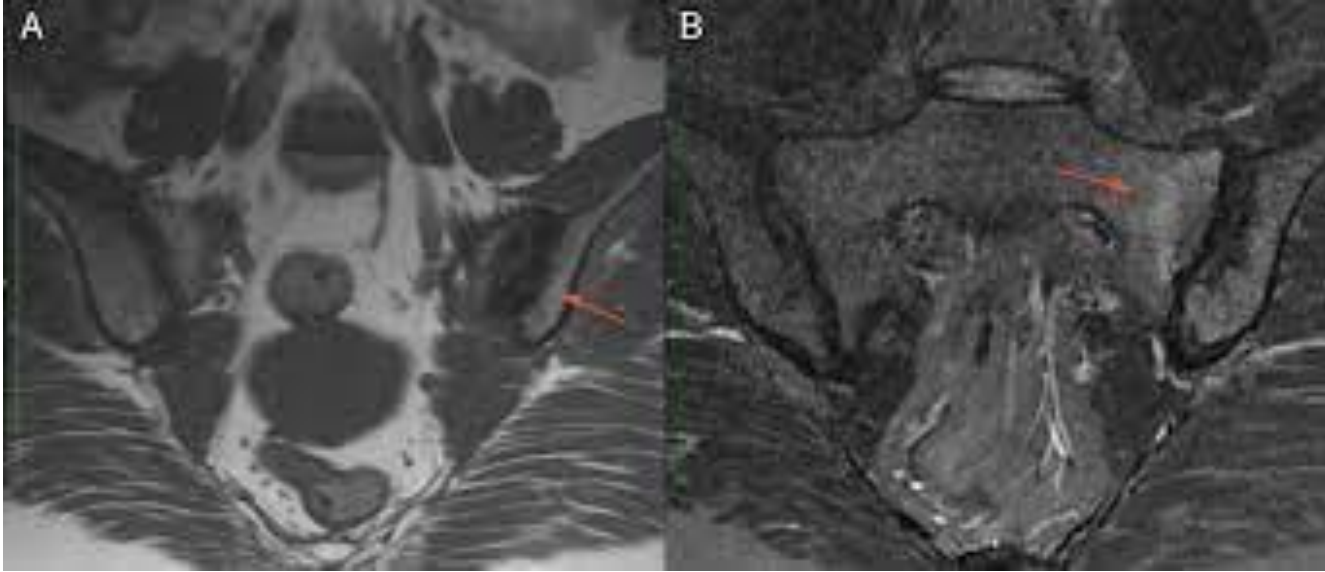
Sinovyal sıvı incelemesinde IL-18, TNF-alfa ve MMP-3 seviyelerinin Behçet hastalarında RA hastalarına göre daha düşük (non-eroziv pattern) IL-1 seviyeleri RA hastalarına göre daha yüksek (sinovit patogenezinde)

Histopatolojik İnceleme



Behçet ve PsA sinoviyumu histopatolojik olarak incelendiğinde; CD15 nötrofil ve CD3 T lenfositlerin Behçette daha fazla olduğu saptanmıştır. CD68 makrofaj, CD20 B lenfositler ve CD138 plazma hücreleri ise gruplar arasında benzer di.

Sakroileit



Behçet hastalarında sakroileit prevalansı genel olarak %0,5-1 arasında değişmekte ve görülme sıklığı genel popülasyon ile aynıdır.
PsA ve reaktif artrite benzer olarak genellikle tek taraflı

Entezit



Behçet hastalarında entezopati de görülmekle birlikte prevalansı çelişkilidir
Prevalans genellikle %3-38 arasındaki geniş bir dağılım göstermekte olup bu durum radyografik yöntemlerdeki farklılığa bağlıdır

SpA

HLA-B27

Entezit

Üveit (bening)

BH

HLA-B51

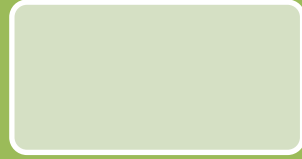
Akne-artrit-entezit
kompleksi

Üveit (malign)

Semptom Kümeleri



Oral ülser + Genital ülser + E. nodosum



Yüzeysel Ven Trombozu + Derin Ven Trombozu



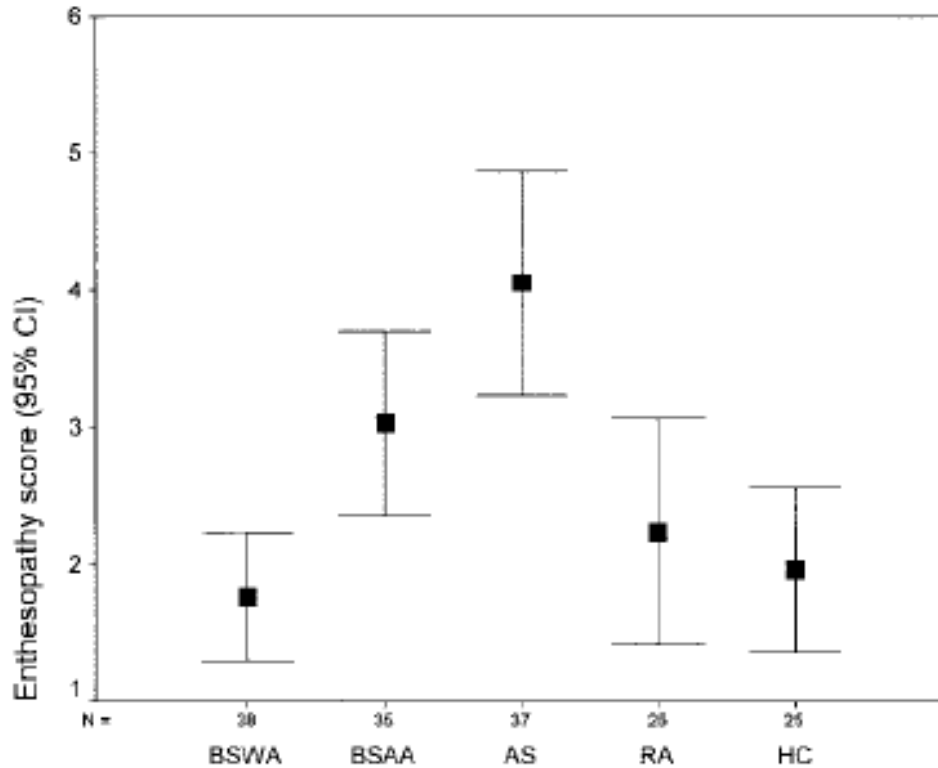
Üveit



Akne + Artrit

Akne ve artritli olan Behçet Hastalarında entezit artmıştır. Akne ile ilişkili artrit patogenezi bilinmemektedir. Fakat, genetik zeminde akne rol ü olan bakteriyel antijenlere karşı reaktif artrit benzeri bir mekanizma öne sürülmüştür.

Akne-Artrit-Entezit

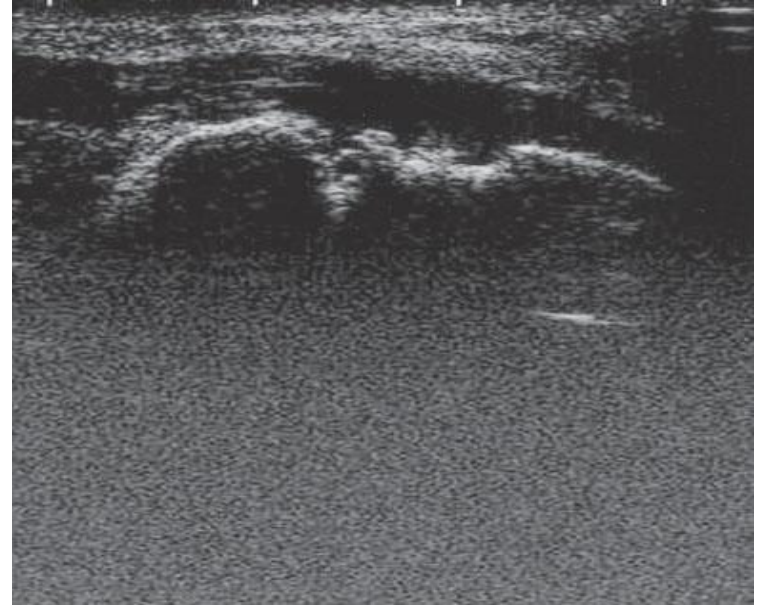


Characteristic	BS-AA (n = 35)	BS-WA (n = 38)	P
Oral ulcers	35 (100)	38 (100)	1.0
Genital ulcers	30 (86)	28 (74)	0.16
Papulopustular lesions	35 (100)	33 (87)	0.03
Erythema nodosum	20 (57)	16 (42)	0.15
Arthritis	35 (100)	0	<0.001
Deep vein thrombosis	2 (6)	9 (24)	0.03
Arterial aneurysms	1 (3)	1 (3)	1.0
Eye involvement	16 (46)	18 (47)	1.0
Neurologic involvement	0	0	-
Pathergy positivity	25 (71)	24 (63)	0.31

* Values are the number (%). All data were recovered from the patients' charts.

Artritsiz BH, Akne ve artritli BH, AS, RA, sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada Entezit skoru nun AS ve Akne ve artrit BH'larında en fazla olduğu gözlenmiştir.

Akne-Artrit-Entezit



Akne-artrit-entezitis kompleksi Behçet hastalığının SpA özelliklerini taşıyan ayrı bir alt küme hipotezini desteklemektedir.

Kas ve İskelet Sistemi

Bulgular	Lokalizasyon	Yüzde (%)
Kas tutulumu	Miyalji/miyozit Fibromiyalji	Bilinmiyor %2,9-4,7
Kemik mineral dansitesi	Vertebral osteoporoz	Bilinmiyor
Kemik infarktı	Osteonekroz	Bilinmiyor

Miyozit

lokalize - genaralize
histopatolojik inceleme

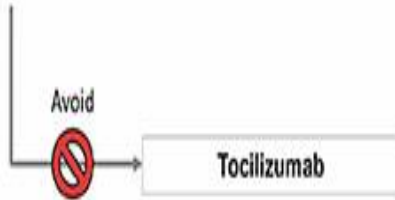
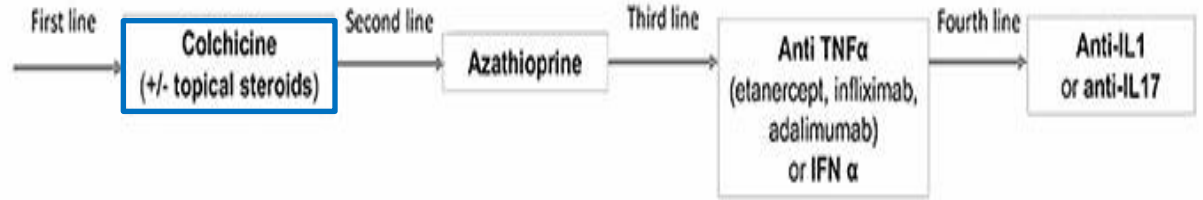
Fibromiyalji

genel popülasyona göre fazla
anksiyete - depresyon
kadınlarda

Osteonekroz

kronik inflamasyon
vaskülit - tromboz
kortikosteroid

Tedavi

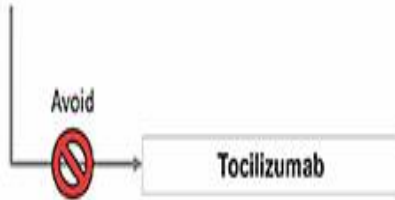
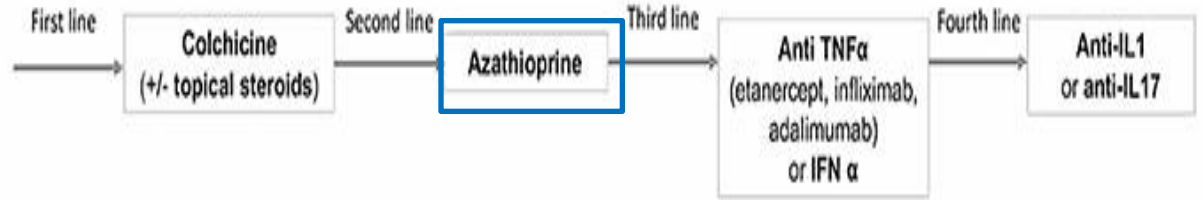


“Mukokutanöz ve Eklem Fenotipi” birinci sıra tedavisi kolşisin

Kolşisin

- oral - genital ülser
- eritema nodozum
- eklem semptomları

Tedavi



Kolşisine dirençli hastalarda, azatiopürin ikinci sıra tedavisi

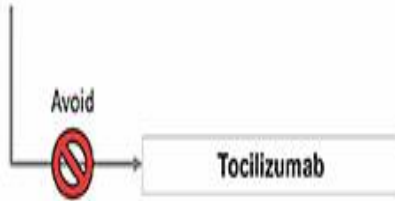
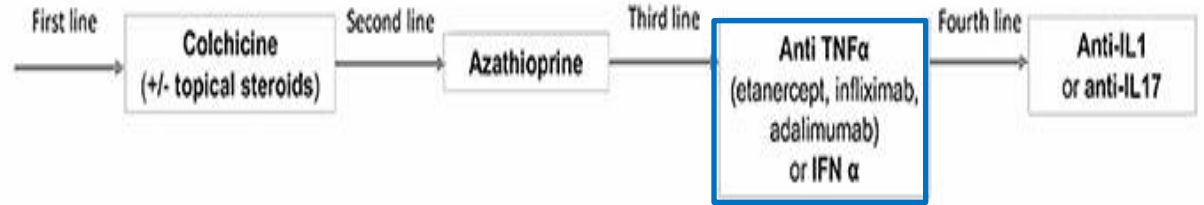
Azatiopürin

oral - genital ülser

artrit

2.5 mg/kg/gün

Tedavi



Kolşisin, azatiopürin yanıtızsız hastalarda üçüncü sıra tedavisi

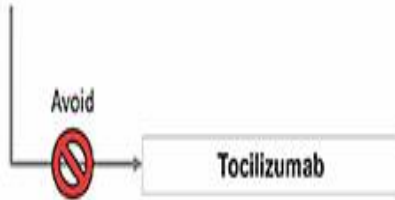
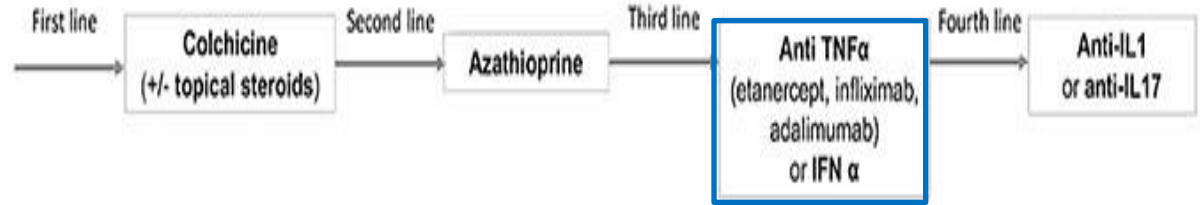
Etanersept, Adalimumab, İnfliksimab

farklı gözlemsel çalışmalar ve vaka serileri

mukokutanöz tutulum için %88

eklem tutulumu için %77.8

Tedavi



Kolşisin, azatiopürin yanıtızsız hastalarda üçüncü sıra tedavisi

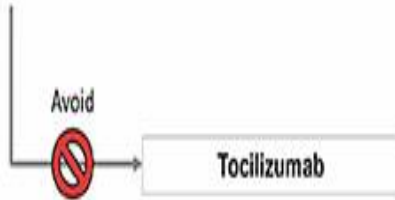
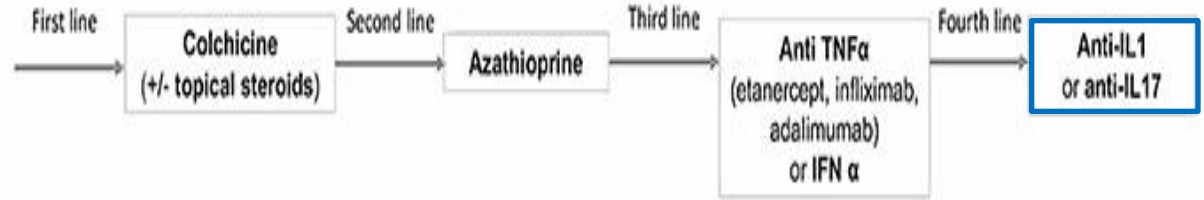
IFN α

mukokutanöz lezyonlar

eklem semptomları

oküler atak sıklık ve şiddetinde düzelme

Tedavi



Dirençli vakalarda dördüncü sıra tedavisi

Anakinra - Kanakinumab

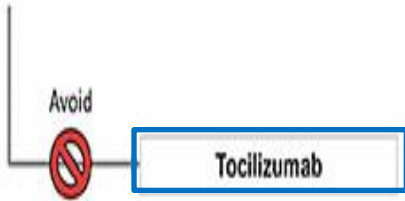
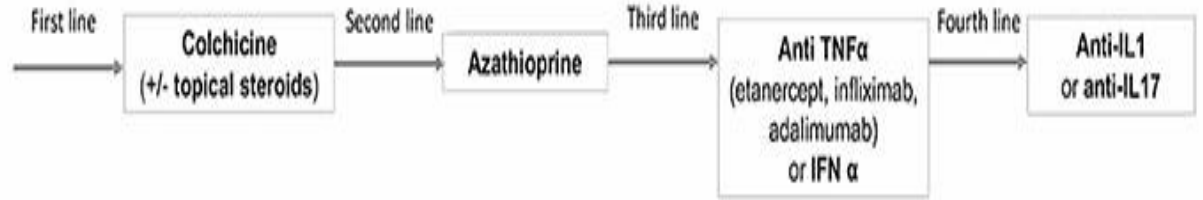
kısmi kontrol

Sekukinumab - Ustekinumab

mukokutanöz lezyonlar

eklem semptomları

Tedavi

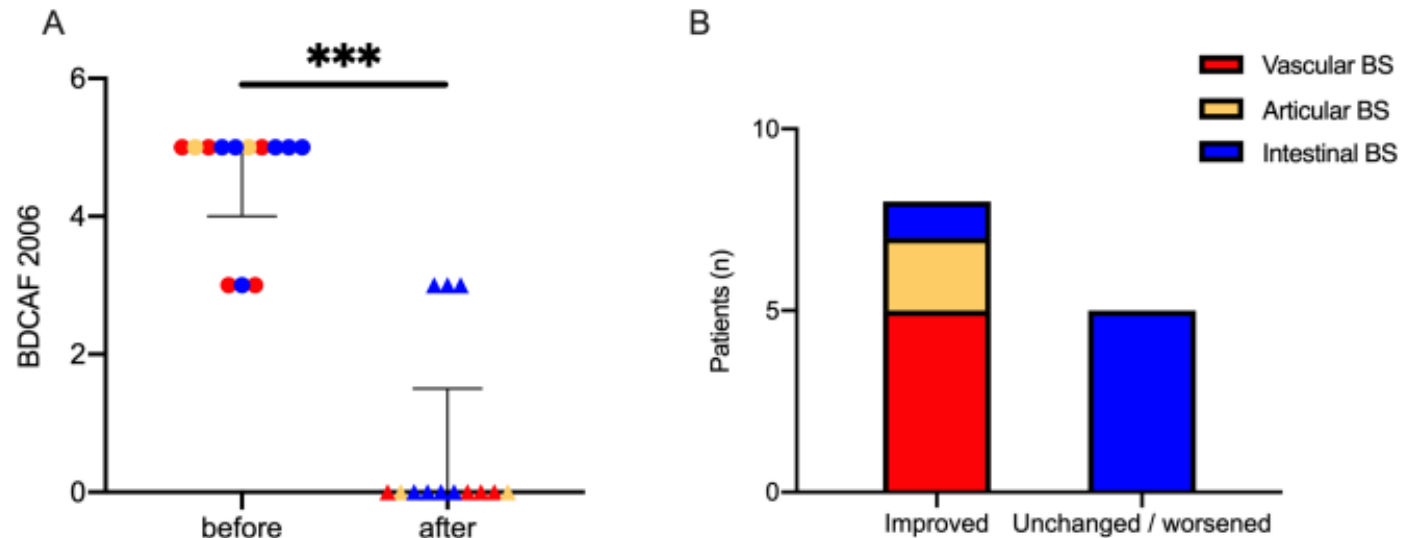


“Mukokutanöz ve Eklem Fenotipi” hastalarda
Tosilizumab kaçınılmalı
mukozal ülser alevlenmesi

A pilot study of tofacitinib for refractory Behçet's syndrome

Jinjing Liu^{1 2}, Yunxia Hou³, Luxi Sun^{1 2}, Chaoran Li^{1 2}, Lu Li^{1 2}, Yan Zhao^{1 2}, Xiaofeng Zeng^{1 2}, Fengchun Zhang^{1 2}, Wenjie Zheng^{4 2}

- 13 hasta - kortikosteroid, immünsüpresif ve biyolojik dirençli
- Artrit ve damar tutulumu olan hastalarda tam remisyon



Apremilast

	Apremilast Treatment N=16	Control N=39	P value
Age, mean (SD), years	46.2 (13.6)	40.3 (10.9)	0.128
Sex, female, number (%)	12 (75)	28 (71.8)	0.807
Disease duration, mean (SD), years	11.0 (5.7)	15.1 (10.7)	0.272
Active organ involvement, number (%)			
Oral ulcer	16 (100)	23 (59.0)	0.0002
Genital ulcer	5 (31.3)	4 (10.3)	0.067
Skin lesion	11 (68.8)	6 (15.4)	0.0001
Erythema nodosum	1 (6.3)	5 (13.2)	0.439
Thrombophlebitis	1 (6.3)	0 (0)	0.115
Skin pustules	10 (62.5)	3 (7.9)	<0.0001
Ocular involvement	0 (0)	1 (2.6)	0.404
Epididymis	0 (0)	1 (2.6)	0.172
Gastrointestinal involvement	1 (6.3)	0 (0)	0.113
Arthritis	9 (56.3)	24 (61.5)	0.717
Tender joints (28 joints)	1 [0-2.8]	1 [0-1]	0.523
Tender joints (68 joints)	2 [0-3.8]	1 [0-2]	0.410
Swollen joints (28 joints)	0 [0-0]	0 [0-1]	0.117
Swollen joints (66 joints)	0 [0-0]	0 [0-1]	0.268
CRP, mg/dl	0.09 [0.04-0.31]	0.09 [0.02-0.21]	0.551

The statistical analyses were conducted using the chi-squared test or Mann-Whitney U test.[#]Nonparametric distributions are represented as medians (interquartile range).

Artrit

Benzatin
penisilin

İndometazin

Oksaprazon

Azapropazon

Depo kortikosteroid (3 haftada bir 40 mg IM) (n=41)	Placebo (n=44)	27 hafta boyunca ortalama artrit sayısı	Ortalama fark 0 (-0.15 to 0.15)

Benzatin penisilin (1.2 MU IM her 3'te bir hafta) tedavisinin hem mukokutanöz lezyonlarda hem de artrit ataklarında kolşisin (3x0,5 mg) kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

	Cilt ve mukoza	Artrit
Kolşisin		
PDE-4		
Azathioprine		
Cyclosporine-A		
Cyclophosphamide		
Interferon-alpha		
TNF inhibitors		
IL-1 inhibitors		
IL-17 inhibitor		
IL-23 inhibitor		

	RKÇ ile etkinliği gösterilmiş		Çelişkili / yetersiz veri
	Randomize olmayan veriye göre etkili		Alevlenmeye neden olabiliyor
	Etkili değil		Değerlendirilmemiş

Tedavi Hedefi – T2T

- Fonksiyon
- Yaşam kalitesi

Tedavi kararına
yön veren
hedefler

- Ağrı
- Hassas-şiş eklem sayısı
- Yaşam kalitesi indeksleri

Monitorizasyon

- 3-6 ay

Takip

- Fonksiyonları korumak

Organa özgü amaç

Behçet Hastalığı

Kas-iskelet sistemi tutulumu

Doç. Dr. Gökhan Sargın
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Romatoloji Bilim Dalı