



# VIII. Aydın Romatoloji Günleri

Ana Tema: Her yönüyle Behçet Hastalığı

27-29 Ekim 2023

Korumar Ephesus Resort Otel



## Jüvenil başlangıçlı Behçet hastalığı



**İSTANBUL**  
ÜNİVERSİTESİ  
**CERRAHPAŞA**

**Dr Kenan Barut**  
**İUC-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi**  
**Çocuk Romatoloji BD**





# Plan

---

- Behçet hastalığı genel tanımı
- Jüvenil Başlangıç
  - Epidemiyoloji
  - Genetik yük
  - Püberte ile ilişki
  - Klinik bulguların yetişkinlerle farkı
  - Nörolojik tutulum
  - Mortalite
  - Klinik seyir
  - Ayırıcı tanı
  - Tedavi

# Behçet Hastalığı: tanım-1

- Etyolojisi bilinmiyor, olasılıkla kompleks
- Özel coğrafi dağılım/genetik yatkınlık
- Türkiye için endemik (~ %0.5)
- Başlangıç: 2.-3. dekad
- Erkek ve kadında hemen hemen eşit sıklık
- Erkeklerde daha ağır seyir



*Yazıcı, Nature Rheumatol 2018*

Behçet H. Ağız ve tenasül uzuvlarında husule gelen aftöz tegayyürlerle aynı zamanda görünen virutik olması muhtemel teşevvüşler üzerine mülahazalar ve mihraki intan hakkında şüpheler.  
Deri Hast Frengi KI Arş 1937;4(20): 1369-1378.  
(1889-1948)

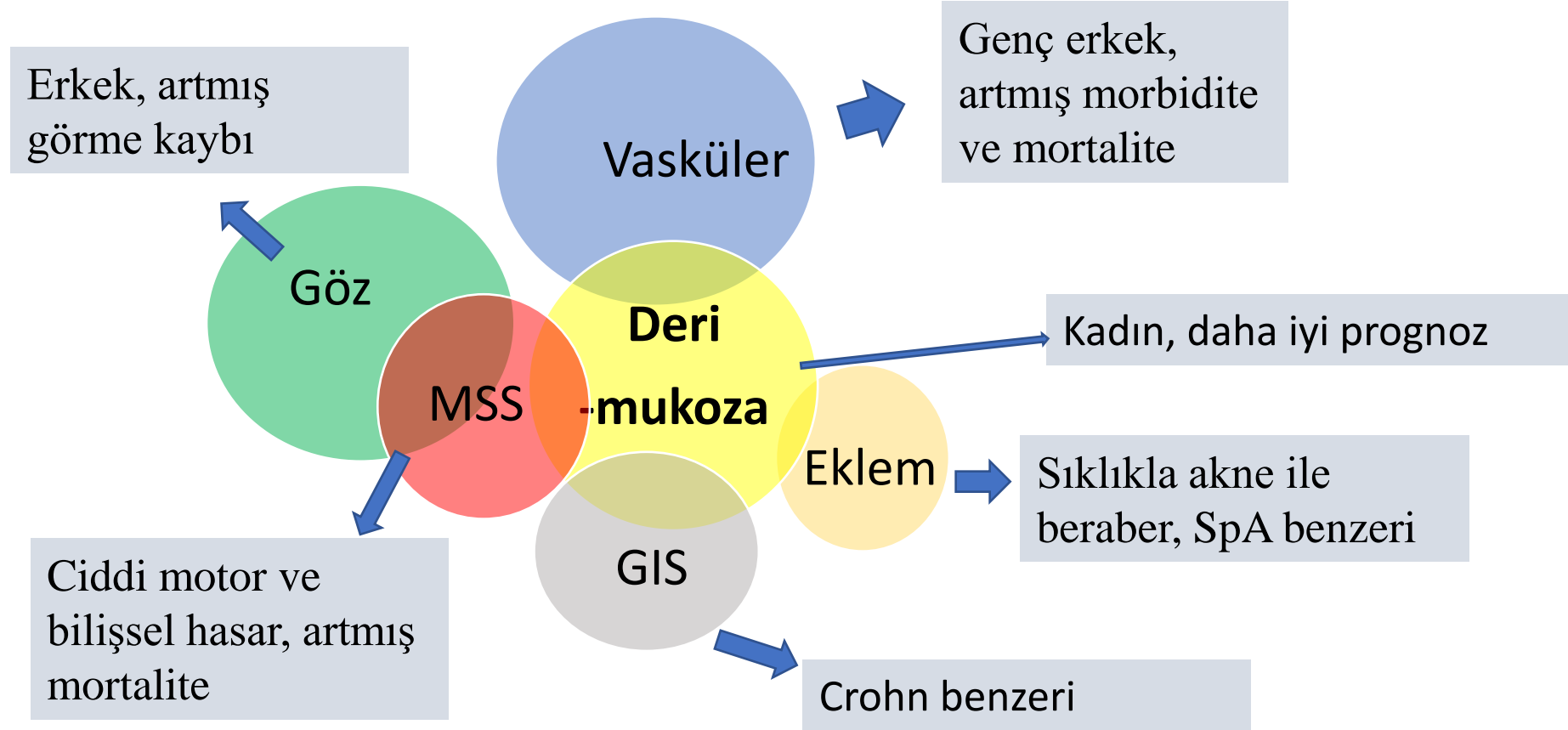
## Behçet Hastalığı: tanım-2

- Alevlenmeler ve remisyonlar
- Zamanla hastalık şiddeti azalıyor
- Kesin bir tanı testi yok
- Biyopsi tanıda yardımcı değil
- Aslında hastalık değil "Sendrom"
- Daha çok değişik fenotiplerin bir bütünü



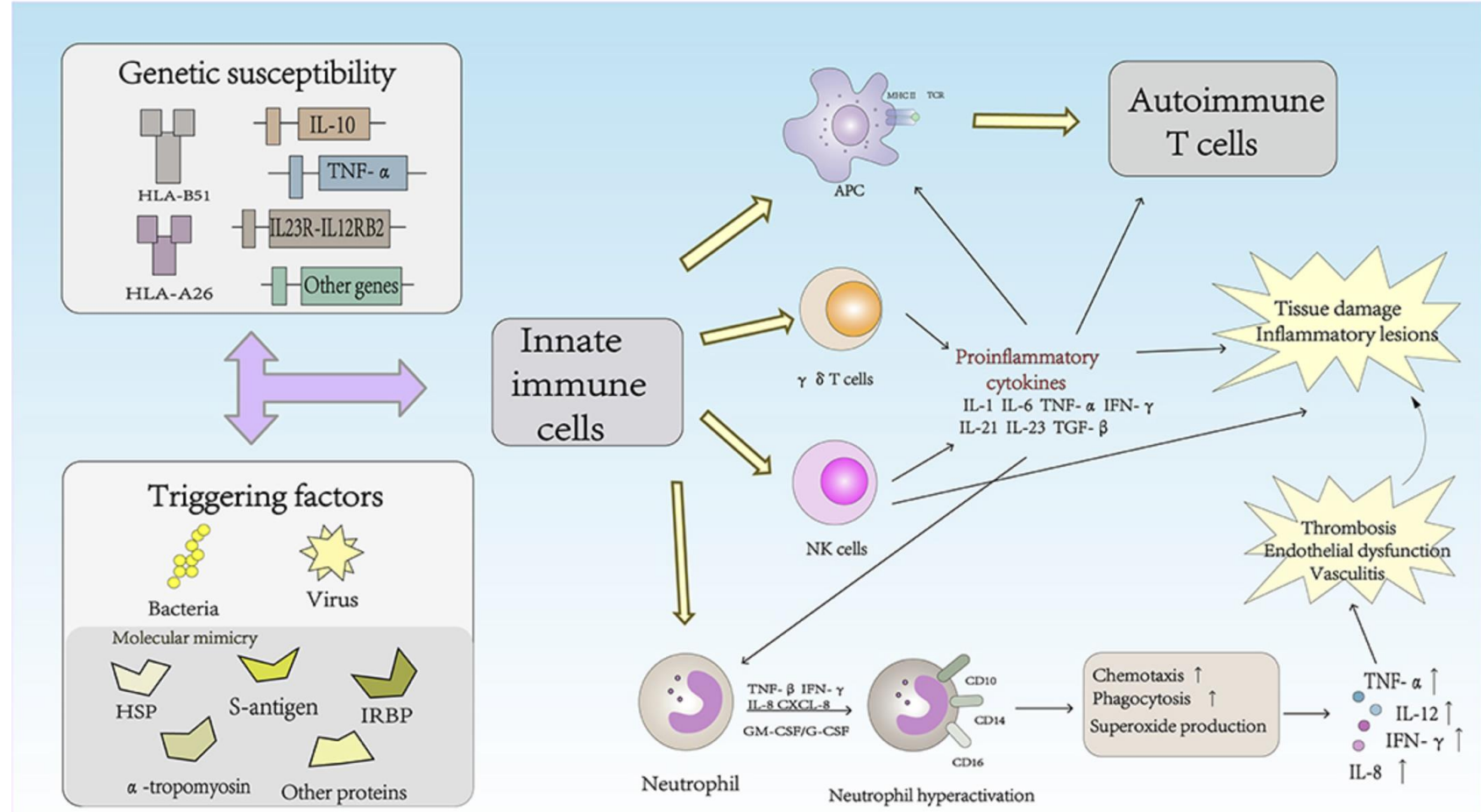
*Yazıcı, Nature Rheumatol 2018*

# Farklı fenotipler, farklı tedavi, farklı prognoz



# Etyopatogenez bilinmiyor!

- Otoimmün ?
- Otoinflamatuvar ?
- Genetik ?
- Çevresel faktörlerin rolü?
- MHC-1 o-pati ?
- Vaskülit ? Venülit ?
- Artmış tromboza eğilim neden?



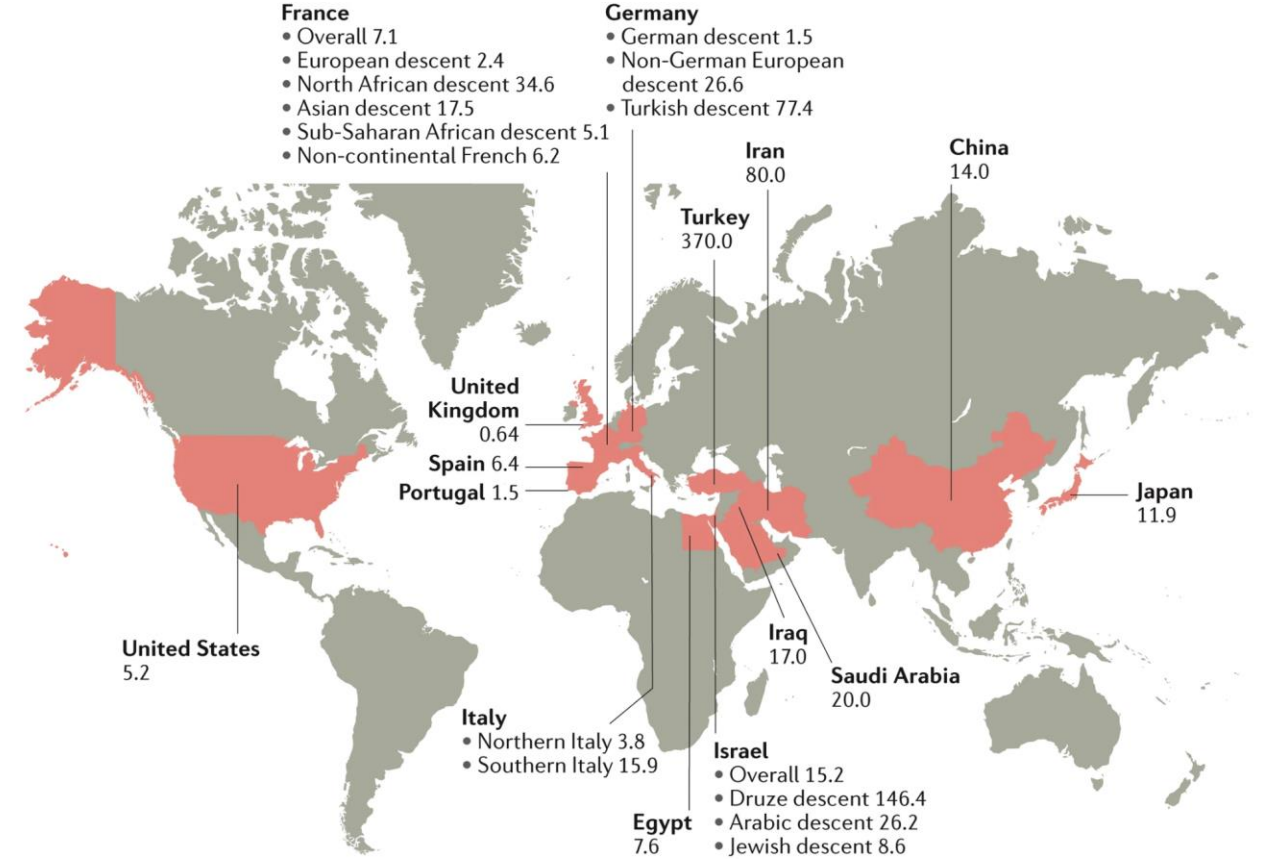
# JÜVENİL BAŞLANGIÇLI BEHÇET HASTALIĞI

---

Sadece başlangıç yaşı değil klinik bulguların sıklığı ve dağılımı hastalık şiddeti ve prognozu ile erişkinlerden farklı

# Epidemiyoloji

- Nadir, Prevalans: 1/ 600.000 (Fransa)
  - *Koné-Paut, Arch Fr Pediatr 1993*  
< 6/ 100.000 (Türkiye)
  - *Ozen, J Rheumatol 1998*
- Tüm Behçet hastaları arasında
  - % 2- 5 (Tunus, İran, Türkiye)
  - *Hamza, Behçet's Disease, 1993*
  - *Shafaie, Behçet's Disease, 1993*
  - *Sarica, Int J Dermatol, 1996*
  - *Ozdogan, The Vasculitides, 1996*
  - Tüm Behçet hastalarının %4-26 sı pediatrik başlangıçlı

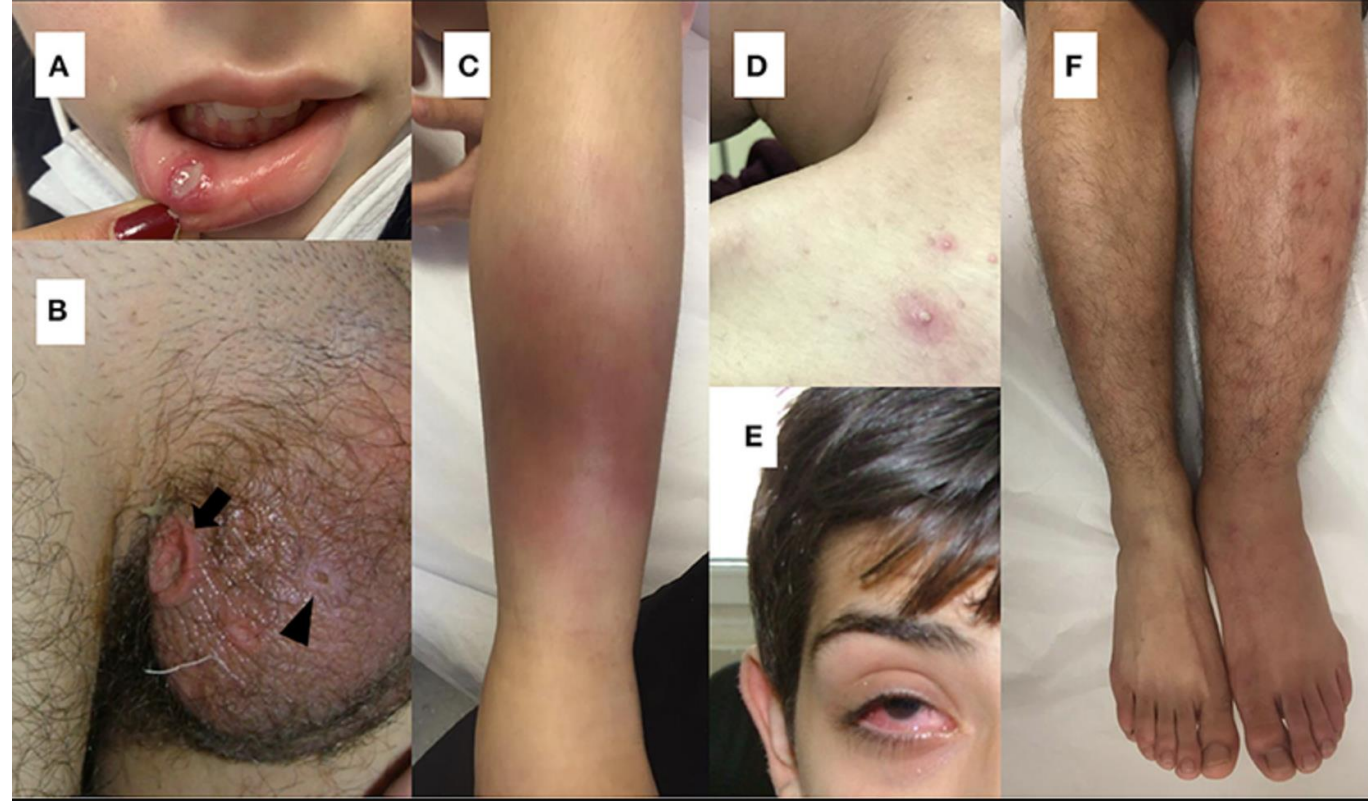


En yüksek prevalans tarihi ipek yolu üzerinde yaşayan topluluklarda, 664/100 000 (Ürdün)



# Başlangıç yaşı

- Hastalık başlama yaşı: **13-15 yaş**
  - İsrail, Japonya daha küçük başlangıç (7-9)
- İlk semptom- kriter doldurma: 3-5 yıl ort.
  - Yetişkinlerden biraz daha uzun..
  - *Karıncaoglu, J Am Acad Dermatol, 2008*
- İlk vizitte hastalık süresi
  - Yetişkinlere göre daha kısa
    - Çocuk: medyan 1.0 (0.3- 2.0); Yetişkin: 2.5 (1.0-6.0)



# Başlangıç semptom

- Başlangıç semptomu, coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekte
  - Oral ülser: % 70-80
  - Genital ülser: % 20- 30
  - Deri: % 5-15
  - Göz: % 5
  - Vasküler (PAA/Budd-Chiari/DST): <%5
- Mukokütanöz tutulum erişkinlerde olduğu gibi %70-87 oranla en sık başlangıç semptomu.
- Genital aft daha az görülür ve daha az skar.
- Perinanal aftöz lezyonlar daha sık,
- En sık deri bulgusu psödofolikülit ve eritema nodosum.

Batu ED. Rheumatol Int. 2019

Vaiopoulos AG, Dermatology. 2016

# Pediatric Behçet's Disease

Mehmet Yildiz, Fatih Haslak, Amra Adrovic, Sezgin Sahin, Oya Koker, Kenan Barut and Ozgur Kasapcopur\*

Department of Pediatric Rheumatology, Cerrahpasa Medical School, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, Turkey

**TABLE 1** | Comparison of clinical and laboratory findings from major pediatric Behçet's disease cohorts including more than 50 patients.

	Kone Paut et al. (12)	Shahram et al. (64)	Karincaoglu et al. (21)	Gallizzi et al. (65)	Atmaca et al. (58)	Butbul et al. (27)
Number	156	204	83	110	110	205
Age of first symptom (years)	7.8 ± 4.3	10.5 ± 3.4	12.2 ± 3.5	8.34 ± 4.11	11.6 ± 3.4	11.08 (1-15.9)
Oral Aphthosis (%)	100	91.7	100	94.5	100	99.5
Genital Ulcers (%)	55.1	42.2	81.9	33.6	82.7	65.4
Cutaneous Signs (%)	66.6	51.5	51.8*	39.6	37.3*	48.8
Pathergy Positivity (%)	N/A	57	37.3	14.5	45.5	26.9
Ocular Sign (%)	45.5	66.2	34.9	43.6	30.9	14.1
Joint Involvement (%)	41	30.9	39.8	42.7	22.7	42.9
Gastrointestinal involvement (%)	29.4	5.9	4.8	42.7	-	13.2
Neurologic involvement (%)	59.6	4.4	7.2	30.9	3.6	14.6
Vascular (%)	14.7	6.4	7.2	1.8	3.6	10.7
Family History (%)	24.4	9.9	19	12	12.3	26.3
HLA-B51 positivity (%)	-	22.8	-	56.8	-	65.2

\*only erythema nodosum.

# Jüvenil Başlangıçlı Behçet Cerrahpaşa çocuk romatolojisi verileri

BH Demografik Bulgular	Toplam Hasta Sayısı=61
Cinsiyet (K / E)	24(39.3) / 37 (60.7)
Ort. tanı yaşı ± SD	9,27±4,5
Ort. takip süresi, yıl, ± SD	3,21±2,5
Ort. hastalık süresi	5,8±4,2

BH Klinik Bulgular	Görölme sıklığı: %
Oral Ülser	95
Genital Ülser	68,80
Eritema Nodosum	11,50
Papülopüstüler Lezyonlar	37
Eklem tutulumu	9,80
Göz tutulumu	26,20
Damar tutulumu	11,40
Nörolojik tutulum	3,20
HLA-B51 pozitifliği	70
Paterji testi pozitifliği	18

# Eritema nodosum





Behçet hastalığında diğ er cilt lezyonları

# Cinsiyet

- Kız/Erkek: benzer sıklıkta (K/E: 0.7- 1.4)
  - ~1: Türkiye, İran
  - Uzakdoğu'da kızlar çoğunlukta
- Klinik bulguların sıklığı ve ciddiyeti farklı, erkekler daha ağır gidişli
  - Erkek: ciddi üveit ve vasküler tutulum
  - Kız: genital aft ve eritema nodozum

# Püberte

- Püberte öncesi başlangıç: % 27

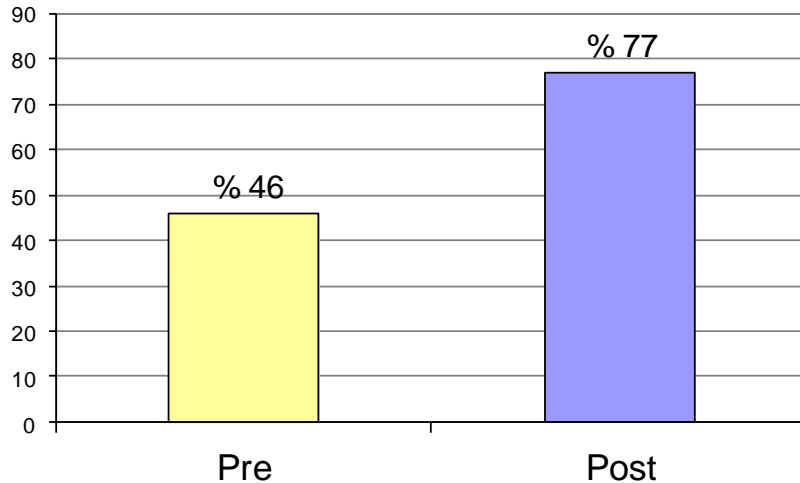
- *Sarıca, Int J Dermatol, 1996*

- Klinik bulgular Püberte öncesi/sonrası başlangıç ile ilişkili

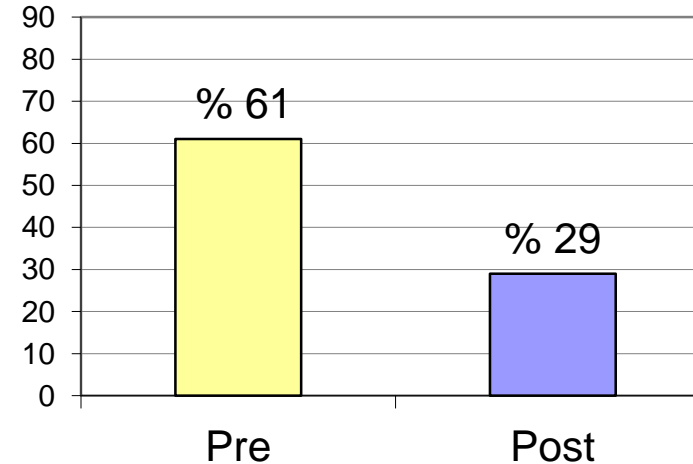
Prepubertal.. genital aft paterji pozitifliği daha az.

Alpsoy E. Dermatology 2005

- Genital ülser



- Eritema nodozum



Toplam 94 Jüvenil başlangıçlı hasta (39 pre/ 55 post)



# Coğrafi Farklılık

- Avrupa Pediatrik Behçet (PEDBD) kohortu
  - Daha küçük yaşta başlangıç
  - Ateş, eklem, GIS ve nörolojik tutulum sık
- Orta-Doğu
  - Vasküler tutulum daha sık
- Uzak Doğu
  - İntestinal tutulum
- İsrail ve Türk Kohortu (N:205) nekrotik folikülit Türk kohortunda fazla
- Avrupada yaşayan fakat kökeni Avrupa olmayanlarda deri bulguları daha fazla

# Genetik yatkınlık

- Kardeşlerde prevalans normal popülasyona oranla 50 kat **yüksek**
- Genetik beklenti sık: Ebeveyn hasta olduğunda çocukta hastalık daha **erken** başlayabiliyor.
- Ailede Behçet öyküsü daha **sık**: Çocuklar:%9-45 vs Yetişkinler:%8-10

*Kim, Pediatric Dermatol, 1992*

*Hamza, Behçet's Disease, 1993*

*Sarica, Int J Dermatol, 1996*

*Fresko, Ann Rheum Dis. 1998*

*Treudler, Dermatol, 1999*

*Gül, Ann Rheum Dis. 2000*

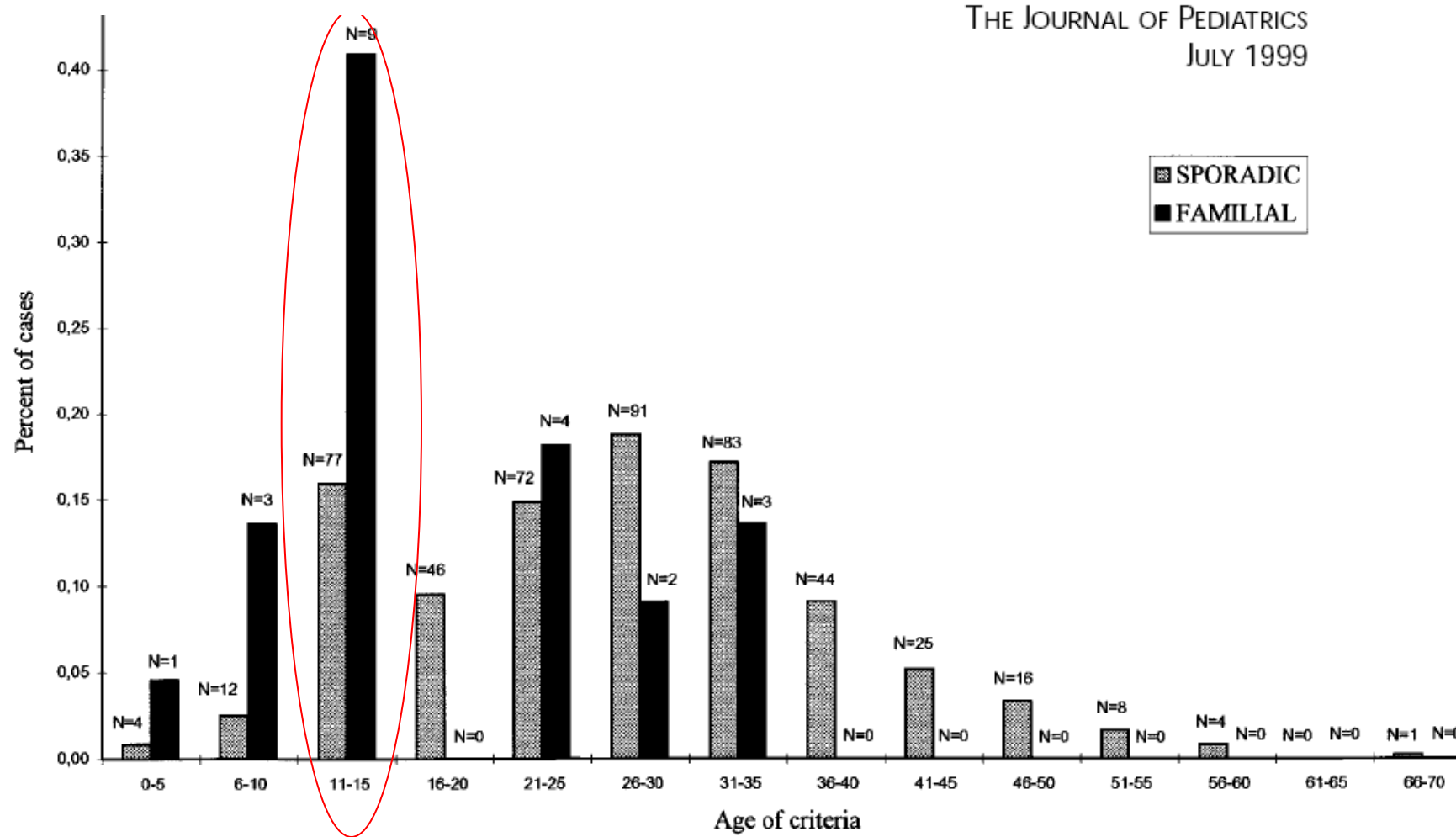
*Koné-Paut, Ann Rheum Dis, 2002*

*Allali, Scand J Rheumatol, 2004*

*Karıncaoglu, J Am Acad Dermatol, 2008*

# Familial aggregation in Behçet's disease: High frequency in siblings and parents of pediatric probands

*Isabelle Koné-Paut, MD, Iris Geisler, MS, Bertrand Wechsler, MD, Seza Ozen, MD, Huri Ozdogan, MD, Michael Rozenbaum, MD, and Isabelle Toutou, MD, PhD*



*Figure.* Distribution of familial and sporadic cases as a function of age of attaining diagnostic criteria.

---

## Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study

Yelda Karıncaoglu, MD,<sup>a</sup> Murat Borlu, MD,<sup>b</sup> Semra Cikman Toker, MD,<sup>c</sup> Ayşe Akman, MD,<sup>d</sup>  
*Malatya, Kayseri, Bursa, Antalya, Ankara, Adana, Mersin, Elazığ, and Alanya, Turkey*

**Table I.** Demographic properties of juvenile- and adult-onset Behçet's disease

	Juvenile-onset BD n = 83	Adult-onset BD n = 536
Mean age, y	19.6 ± 7.6	39.2 ± 10.1
Age of fulfillment of criteria for diagnosis, y	12.29 ± 3.54	31.66 ± 8.71
Male/female and ratio	38/45 1:1.2	293/243 1.2:1
Family history	16 19%*	55 10.3%



# TANI KRİTERLERİ

---

# Behçet Hastalığı Tanı ölçütleri ISG

- **Zorunlu ölçüt:** Yineleyen oral aftlar

## Aşağıdakilerden en az ikisi

- Tekrarlayan genital ülserasyonlar
- Cilt lezyonları (eritema nodosum, pseudofolikülit, püstüler lezyonlar akneiform lezyonlar)
- Göz bulguları (anterior ve posterior üveit)
- Pozitif paterji testi

ISG tanı ölçütlerinin  
çocukluk çağı  
duyarlılığı: %52,9,  
özgüllüğü %100

International Study Group for  
Behçet's Disease

Lancet 1990;335:1080

# International Criteria for Behçet's Disease ICBD

## Behçet Hastalığı için Uluslararası Kriterler (11)

- Oküler lezyonlar 2 puan
- Genital aftoz 2 puan
- Oral aftoz 2 puan
- Cilt lezyonları 1 puan
- Nörolojik belirtiler 1 puan
- Vasküler belirtiler 1 puan
- Pozitif paterji testi\* 1 puan\*

*Tanı için 4 veya daha fazla puan gereklidir.*

*\*Paterji testi isteğe bağlıdır. Yapılır ve pozitif sonuçlanırsa, ek 1 puan eklenebilir.*

Paterji- Çocuk  
olguların %60 kadarında  
pozitif

Nanthapisal S, Clin Rheumatol 2016

Duyarlılık;%93 Özgüllük %98

*Acad Dermatol Venereol.  
(2014)*

## Pediatric Criteria for Behçet's Disease

**TABLO 3:** Pediatrik Behçet hastalığı sınıflama ölçütleri (PEDBD).<sup>11</sup>

Tekrarlayan oral aft	Yılda en az 3 kez
Genital ülserasyon veya aft	Skar bırakan
Cilt tutulumu	Nekrotik folikülit, akne benzeri lezyonlar, eritema nodozum
Göz tutulumu	Ön üveit, arka üveit, retinal vaskülit
Nörolojik bulgular	İzole baş ağrısı hariç
Vasküler bulgular	Venöz tromboz, arteriyel tromboz, arteriyel anevrizma

2015 yılında 12 ülkeden 42 Merkez "Pediatric Behçet's Disease Group (PEDBD)" pediatrik BH sınıflama ölçütlerini önermiştir.  
Pediatrik olgularda duyarlılık: %73,5 ve özgüllük: %97,7



# Klinik özellikler-yetişkinlerden farkı

- Çocuklarda daha SEYREK:
  - Oral ülser
  - Deri lezyonları
  - Artrit
  - Genital ülser
  - Vasküler tutulum
- Daha SIK:
  - Perianal ülser
  - Nörolojik tutulum
  - Gastorintestinal tutulum



# Göz tutulumu

- Pediatrik olgularda %14-66.
- Yetişkinlerle çocuklar arasında
  - Cins dağılımı, tutulum tipi, komplikasyon açısından fark yok.
  - Medyan 5 yıl takip sonunda: % 17 legal körlük.
    - *Tugal-Tutkun, Am J Ophthalmol. 2003.*
  - Prognoz çocuklarda daha iyi
    - *Friling, J AAPOS. 2005.*
    - *Kesen, Am J Ophthalmol. 2008.*



# Vasküler tutulum, erkek çocuklar (n=86)

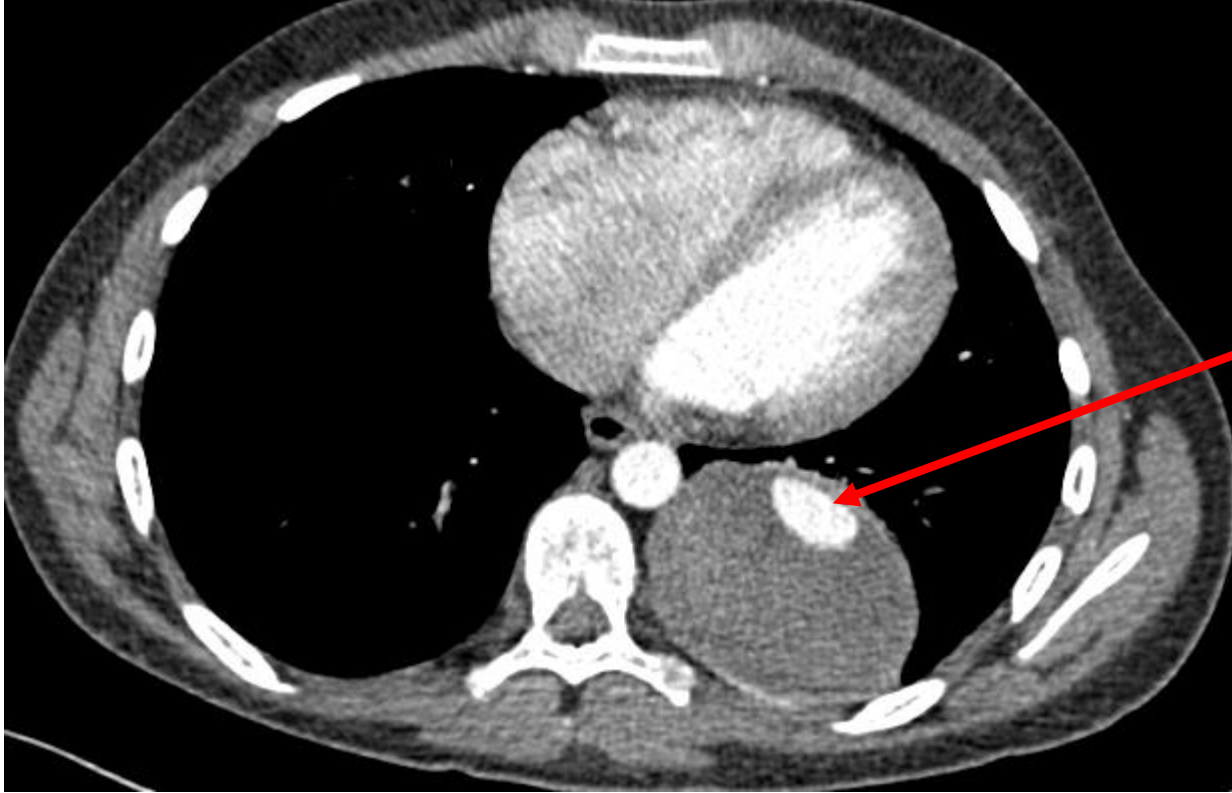


- Çocuklarda vasküler tutulum %1,8 - 21
- Alt ekstremitte DVT: Yetişkin: %70 Jüvenil: %35
- Jüvenil başlangıçlılarda büyük damar tutulumu görece daha sık.

<b>Tüm</b>	<b>Total, n=14</b>
<b>Alt eks. DVT</b>	<b>5 (%35)</b>
<b>PAA</b>	<b>4 (%29)</b>
<b>Vena kava</b>	<b>4 (%29)</b>
<b>trombozu</b>	<b>1 (%7)</b>
<b>Budd-Chiari</b>	
<b>sendromu</b>	

## Olgu-1

15 yaşında erkek, 1 yıllık OA, 6 ay GÜ, masif hemoptizi ile başvuruyor, sol alt lob dev PAA saptanıyor. Deri bulguları yok, göz tutulumu yok, alt ekstremitte DVT yok, Paterji negatif, Şiddetli akut faz yanıtı.



Sol alt  
dev PAA  
(rüptüre  
7cm çap)

# Olgu-2

---

- 10 yaş erkek, ani başlayan göğüs ağrısı-..... kardiyak kitle,
- Hikayede: Halsizlik, kilo kaybı, OA, artrit, GÜ, epididimoorşit, eritema nodozum (++)
- Tetkiklerde: ESH 51 mm/sa ve CRP 44 mg/L, HLA-B51 (+) , paterji testi (-) BT anjiyografide RCA anevrizması, sağ ventrikül ve sağ atriyal appendiks lümenine protrüzyonu,..
- Tedavi: Pulse metilprednizolon, ,azatiopurin kolşisin aspirin ve enoksoparin, Siklofosfamid, Adalimumab

# Nörolojik tutulum, erkek çocuklarda (n=86)

	İlk vizit	Takip	Toplam	Süre* [yıl]
<b>Serebral venöz sinus trombozu</b>	13 (%93)	0	13	-
<b>Parankimal MSS tutulumu</b>	1 (%7)	3	4	[8, 10, 12 ]
<b>Tüm</b>	14	3	17	

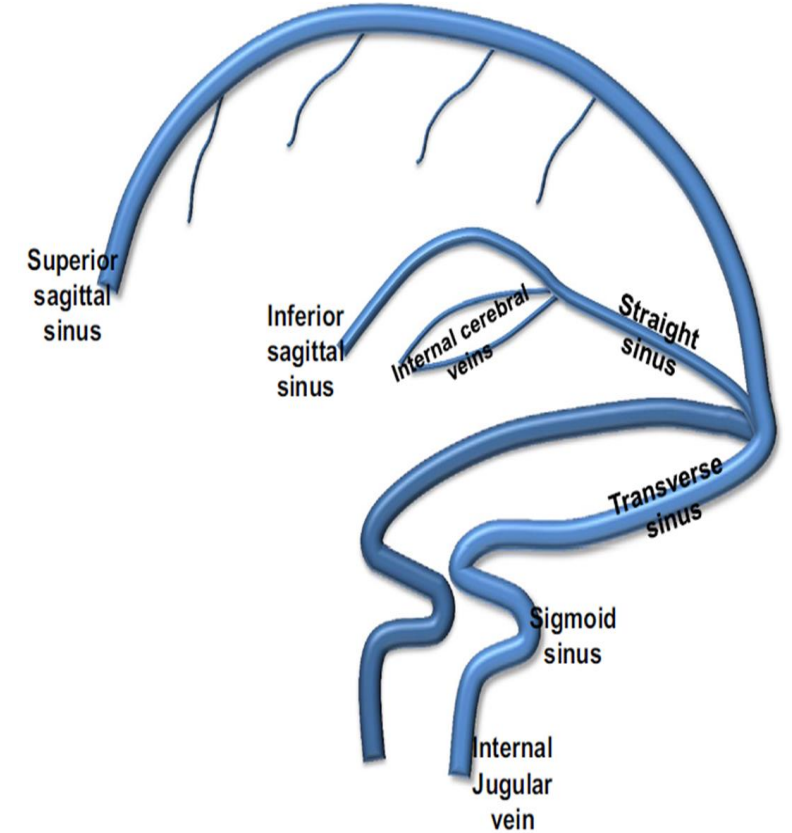
- Nörolojik tutulum çocuk vakalarda %3,6 -59.
- MSS , GiS tutulumu ve artralji çocuklarda daha fazla, göz tutulumu daha az. En sık nörolojik tutulum şekli erişkinlerden farklı olarak serebral venöz tromboz.

Metreau-Vastel J Neuropediatrics. 2010

\*: İlk vizit ile tutulum çıkma arası geçen süre

# Serebral Venöz Sinüs Trombozu

- **Juvenil** BS'te en sık nörolojik tutulum tipi.
  - Nüks nadir ama optik atrofi (% 5)!
- Diğer etiyolojilere bağlı olanlardan farkları:
  - Genç ve erkek
  - İzole intrakranyal hipertansiyon semptomları
  - Hemi/quadriparezi , afazi ve nöbet nadir
  - Bir seferde tutulan sinüs sayısı fazla
  - Venöz enfarkt nadir
  - Prognoz genellikle iyi!!!
- Diğer vasküler tutulumlarla (PAA, BCS, DVT, VCI) birliktelik.



*Yesilot, J Neurol 2009*

*Saadoun, Arth Rheum 2009*

*Tascilar , Rheumatology 2014*

*Thorell , Blood Reviews 2014*

*Uluduz, Rheumatology 2019*

Ayırıcı tanı



# Ayırıcı Tanı

- Klinik fenotip **oto-inflamatuvar** hastalık özellikleri taşıyor.
- Özellikle **püberte öncesi** hastalık başladığında birçok hastalık ayırıcı tanıya giriyor.
- Tekrarlayan ateş, akut faz yüksekliği, ve inflamatuvar kolit kliniğine dikkat edilmeli.

## ORAL AFT: AYIRICI TANI

Rekürren aftöz stomatit (RAS)

Herpes simplex virüs enfeksiyonları

İnflamatuvar barsak hastalıkları

Çölyak hastalığı

Besinsel yetersizlik

PFAPA

Hiperimmünglobulin D sendromu

SLE

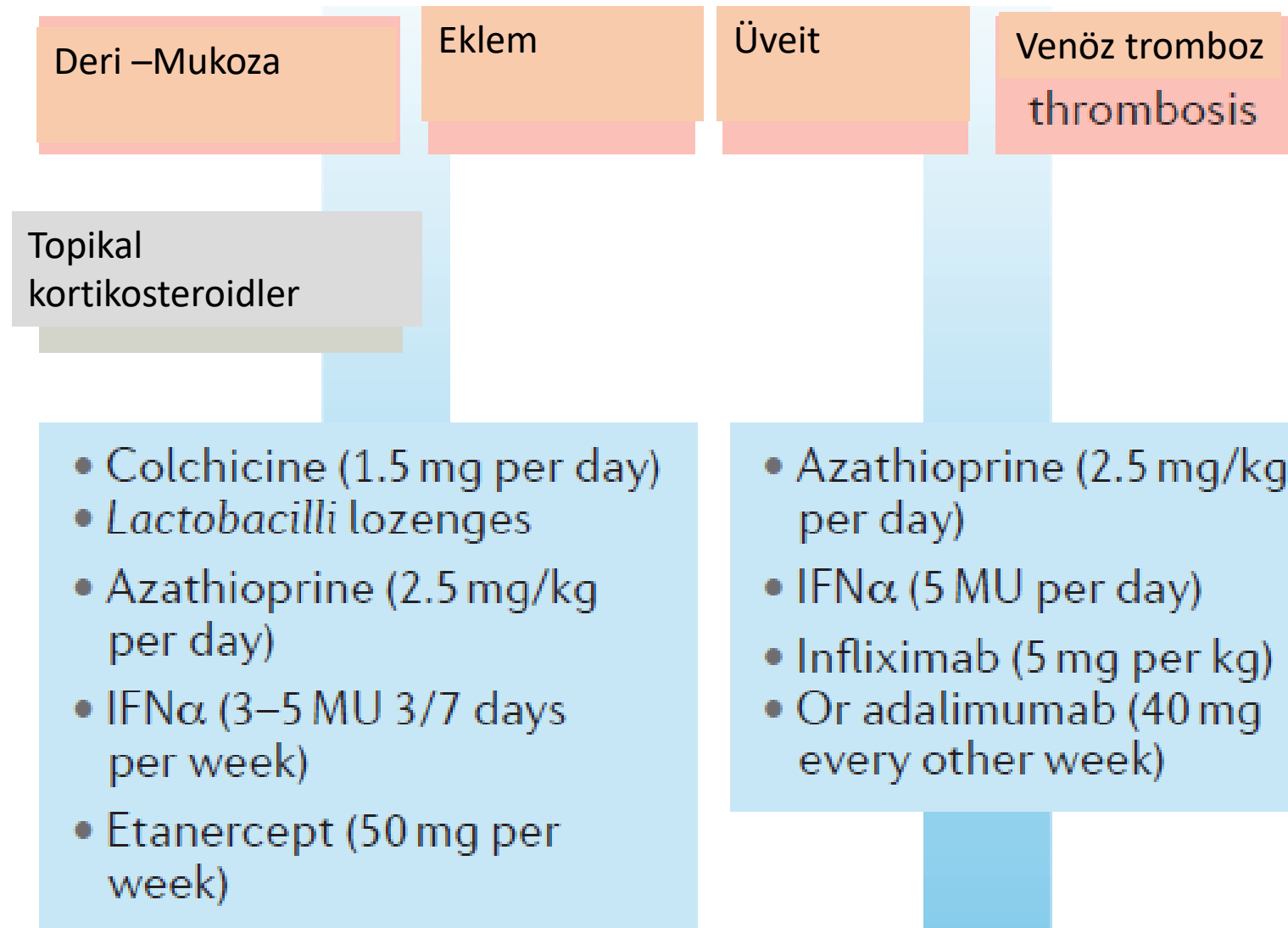
# Behçet taklitçileri

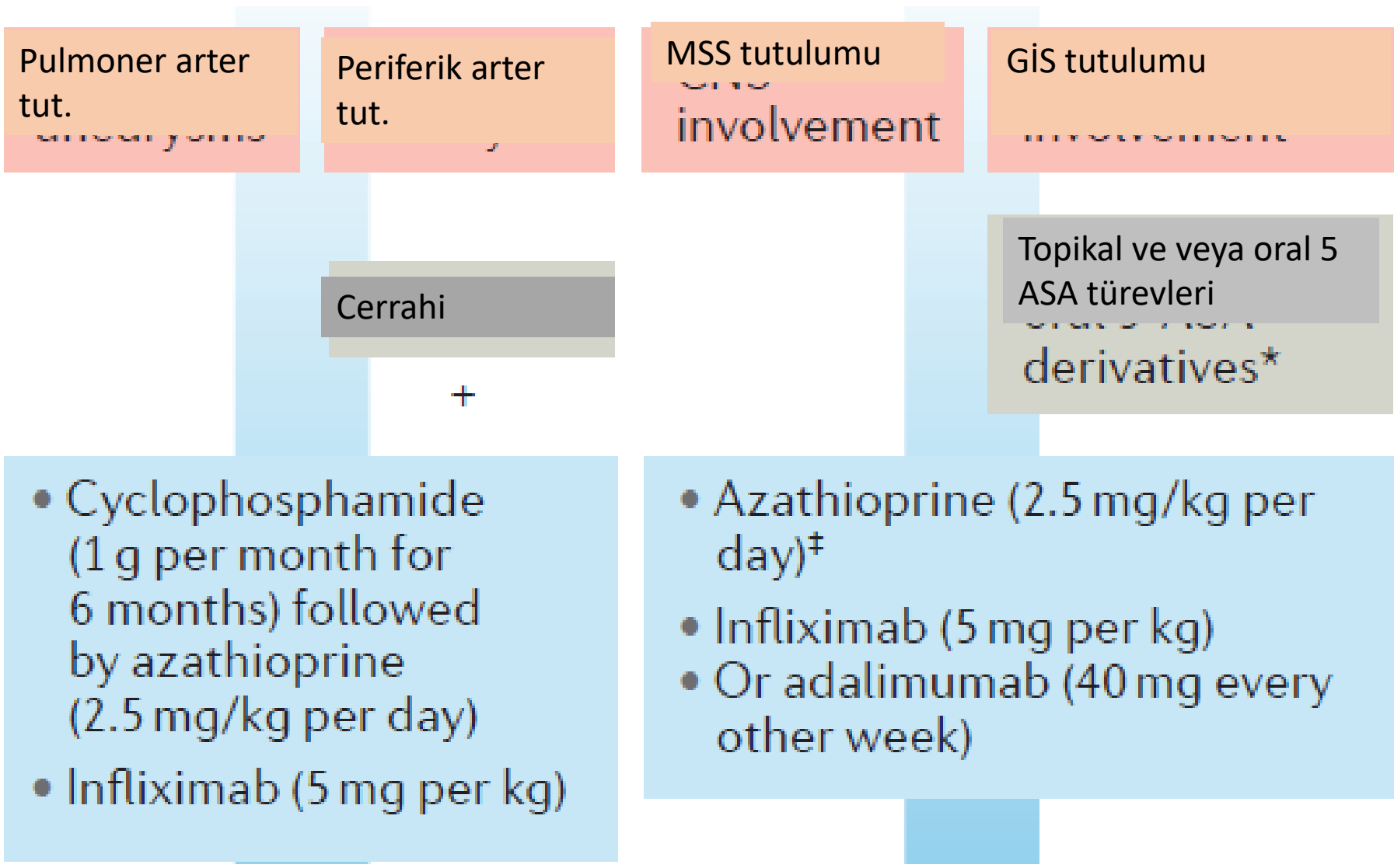
- **A20 Haploinsufficiency (HA20)**
  - *TNFAIP3* gen mütasyonu,
  - Behçet benzeri klinik fenotip: oral aft, genital ülser, üveit, mukozalarda ciddi iz bırakan yaralar, deri abseleri, anterior üveit ve ciddi enterokolit
- **Mevalonate Kinase Deficiency (MKD)**
  - Bebeklikte başlangıç (%80), nadiren eritema nodozum, paterji pozitifliği, tekrarlayan ateş (5-10 gün süren), bipolar aftozis, artrit, ve ciddi kolit
  - Tanı: ateşli dönemde mevalonaturia ve *MVK* geninde 2 bağımsız patojenik mütasyon
- **Periodic Fever Aphthosis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA)**
  - Yüksek ateş, halsizlik, atakları, eksüdatif farenjit, servikal ağrılı adenit, bazen ağız yaraları, abdominal ağrı (mezenter adenopati) ve bacak ağrıları, aylar veya yıllar içinde spontan iyileşme, semptomatik tedavi NSAID, steroid veya kolşisin
- **Trisomy 8**
  - Trisomi 8 (konjenital düplikasyon veya sonradan mozaikizm) Behçet-benzeri tablolar ve miyelodisplazi ile ilişkili. Tekrarlayan ateş, oral genital ülserler ve intestinal tutulum sık.



# Tedavi

---





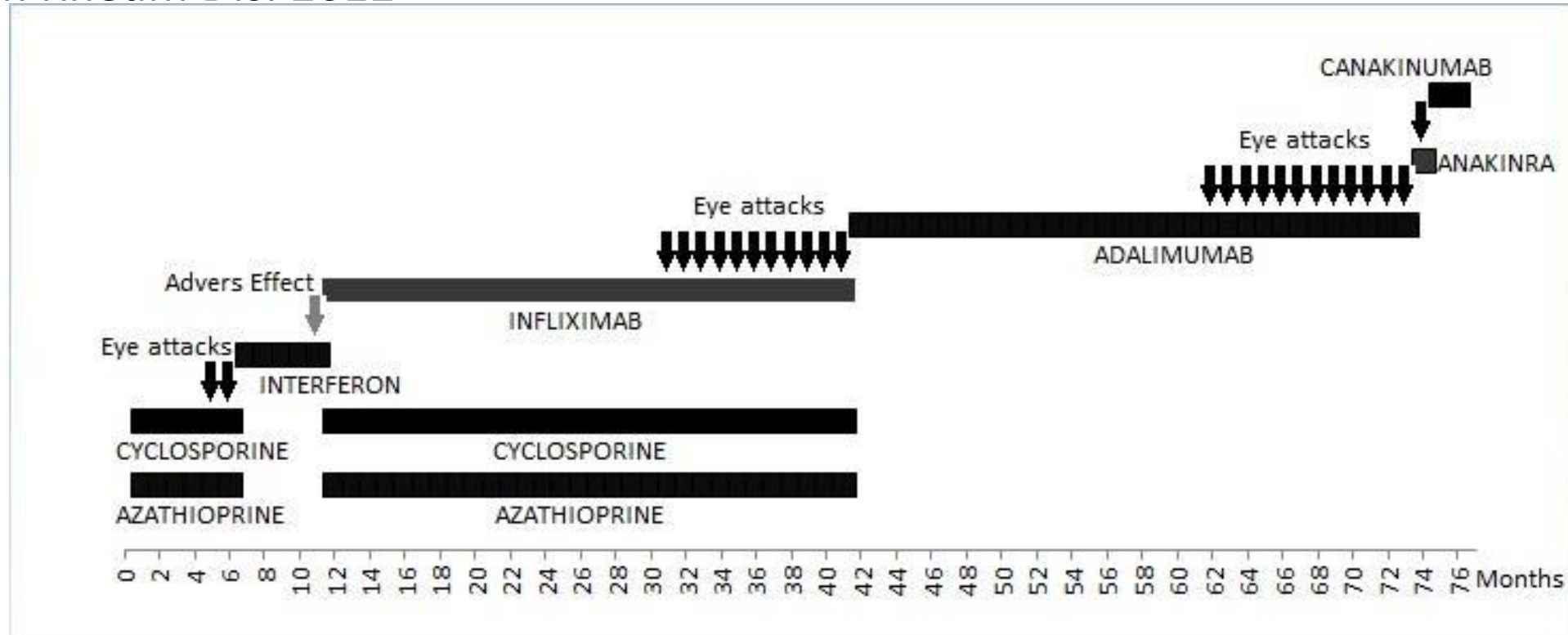
Oral kortikosteroid

*Hatemi, Ann Rheum Dis 2018*

# Dirençli hastada tedavi

- *Ugurlu et al, **Canakinumab** in a patient with juvenile Behcet's syndrome with refractory eye disease.*

*Ann Rheum Dis. 2012*



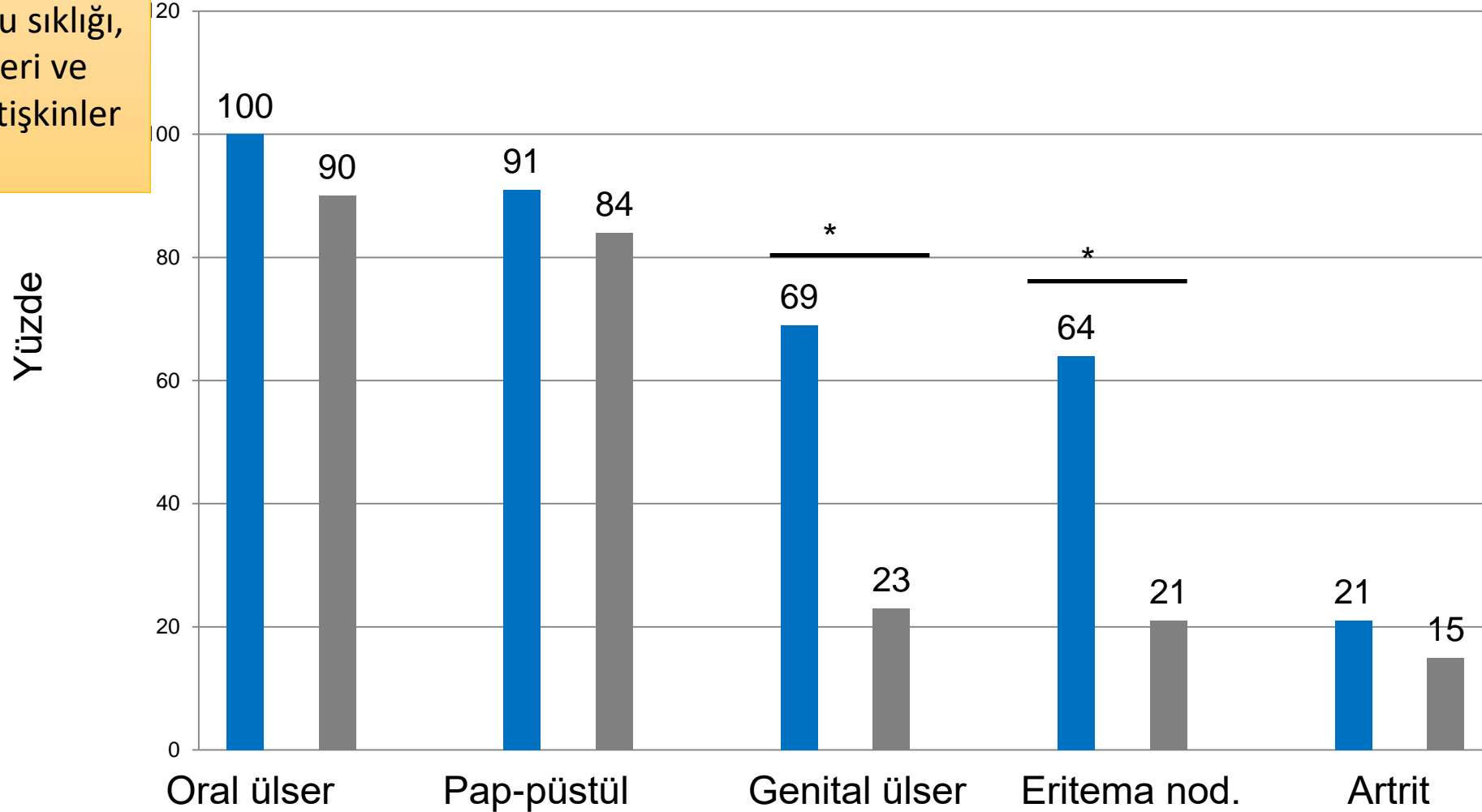


PROGNOZ

---

# 90 (54 E/36 K) hastada medyan 9 yıl sonunda lezyonlar azalıyor

Göz tutulumu sıklığı,  
klinik özellikleri ve  
prognozu yetişkinler  
ile aynı.







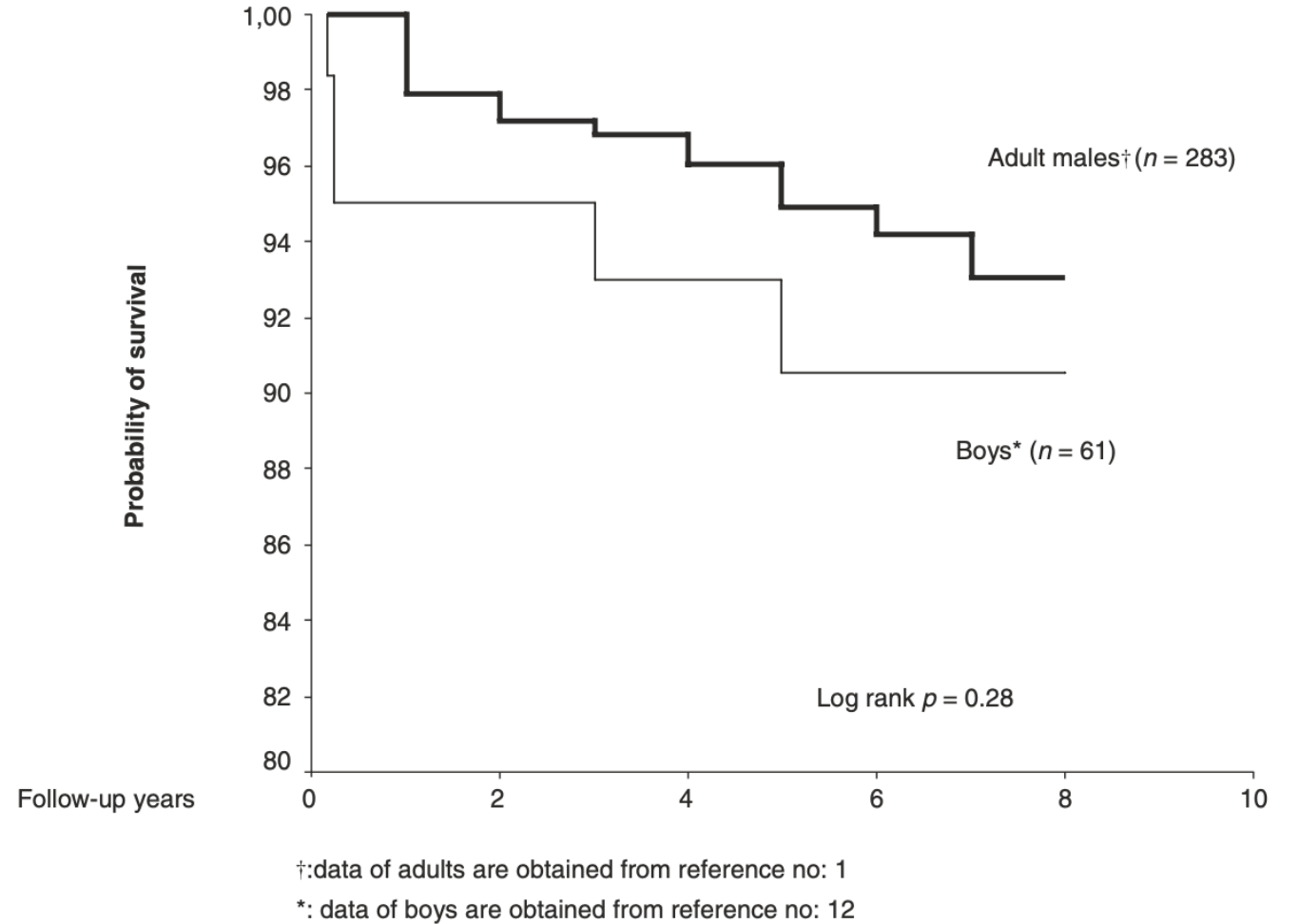
MORTALITE

---

# Mortalite

## Mortalite nedenleri

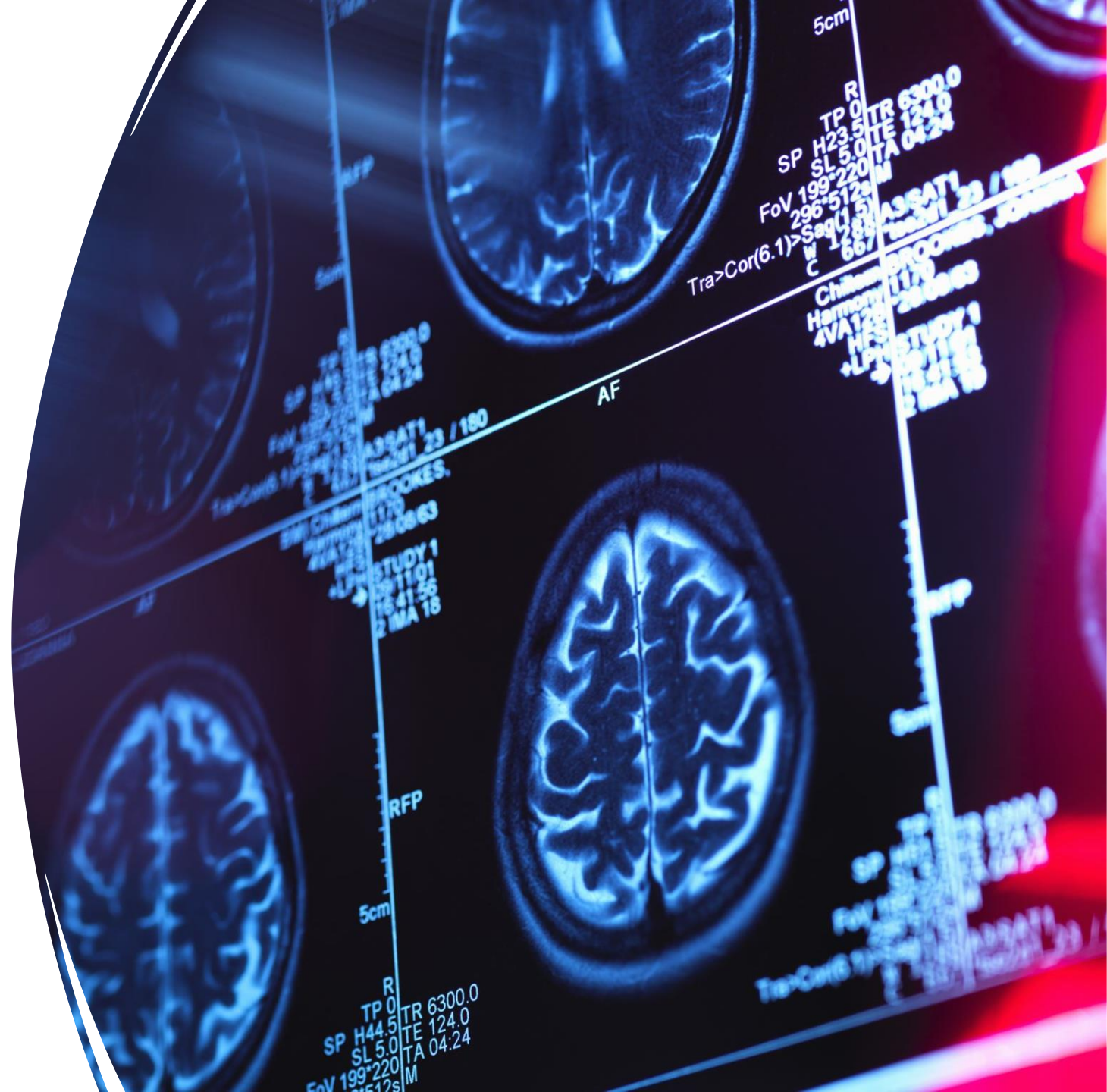
- 6 erkek (erkeklerde: % 7)
- Pulmoner arter anevrizması:
- 2 (her ikisi de 17 yaş)
- Budd-Chiari sendromu:
- 1 (10 yaş)
- İntihar:
- 2 (19 ve 20 yaş)
- Pnömoni
- 1 (16 yaş)



**Fig. 11.3** Survival curves comparing adult males† with boys\* [12]

# Sonuçlar-1

- Çocukluk çağı Behçet hastalığı:
  - Nadir, % 3-5.
- Prepubertal başlangıç: % 25
- Ailevi birikim yetişkinlerden fazla.
- Deri-mukoza lezyonları daha az.
- Göz tutulumu sıklığı, klinik özellikleri ve prognozu yetişkinler ile aynı.



# Sonuçlar-2

---

- Vasküler tutulum daha az ama, büyük damar tutulumu görece fazla.
- Dural sinüs trombozu çocuklarda sık.
- Erkeklerde daha ağır seyir.
- Hastalık şiddeti yetişkinlerdeki gibi zaman içinde (20-30'lu yaşlara gelindiğinde) sönüyor.



*Payidar:*

*Sonsuza dek yaşayacak olan,  
Devamlı,  
Kalıcı*



*100.yıl*

*Kutlu Olsun*



**TEŞEKKÜRLER...**

- Dr Kenan Barut
- İUC.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
- Çocuk Romatoloji BD
- [kenan.barut@iuc.edu.tr](mailto:kenan.barut@iuc.edu.tr)
- 05052489937