



## Behçetova bolezen

### Kaj je to?

Behçetov sindrom (BS) ali Behçetova bolezen je sistemski vaskulitis (vnetje krvnih žil) neznanega izvora, za katerega so značilne ponavljajoče se razjede v ustni votlini in v predelu spolovil ter prizadetost oči, sklepov, kože, krvnih žil in živčnega sistema. BS je dobil ime po turškem zdravniku Prof. Dr. Hulusi Behçetu, ki ga je opisal leta 1937.

### Kako pogosta je ta bolezen?

BS je pogostejši v nekaterih delih sveta. Zemljepisna porazdelitev BS sovпада z zgodovinsko 'svileno cesto' in se najpogosteje pojavlja v deželah Daljnega vzhoda, Srednjega vzhoda in v sredozemskem bazenu, kot npr. Japonski, Koreji, Kitajski, Iranu, Turčiji, Tuniziji in Maroku. Pogostost med odraslo populacijo je 1/10.000 na Japonskem in 1-3/1000 v Turčiji. V severni Evropi je pogostost okrog 1/300.000. Posamični primeri boleznii se pojavljajo v Združenih državah in Avstraliji.

BS se redko pojavi pri otrocih, tudi v populacijah z velikim tveganjem. Približno 3% vseh bolnikov z BS izpolnjuje diagnostična merila pred 16. letom starosti. Najpogosteje se bolezen začne med 20. in 35. letom. Oba spola sta prizadeta enako pogosto, vendar imajo moški običajno težjo obliko boleznii.

### Kaj je vzrok boleznii?

Vzrok boleznii je nepoznan (idiopatski). Domnevajo, da lahko k razvoju BS prispeva genetska nagnjenost. Trenutno ne poznamo nobenega specifičnega sprožilca boleznii. V številnih centrih po svetu potekajo raziskave o vzrokih in možnem zdravljenju BS.

### Ali je bolezen dedna?

Pri BS ne obstaja značilen vzorec dedovanja, vendar pa je prisotna genetska nagnjenost. Genetska predispozicija (HLA B5) je prisotna predvsem pri bolnikih iz Sredozemlja in Daljnega vzhoda. V strokovni literaturi je opisanih tudi nekaj primerov, ko je imelo BS več članov ene družine.

### Zakaj je moj otrok dobil to bolezen? Ali lahko bolezen preprečimo?

Vzrok boleznii je nepoznan. Razvoj BS ne moremo preprečiti.

### Ali je bolezen nalezljiva?

Ne, ni nalezljiva.

### Kakšni so glavni simptomi?

1) Razjede v ustni votlini (afte): Te spremembe so skoraj vedno prisotne. Razjede v ustni votlini so prvi znak boleznii pri približno dveh tretjinah bolnikov. Pri večini otrok se pojavljajo številne, manjše razjede, ki jih težko ločimo od razjed, ki se lahko pojavljajo pri sicer zdravih otrocih. Večje razjede so redkejše, vendar so lahko zelo trdovratne in zahtevne za zdravljenje.

2) Razjede v predelu spolovil: Pri dečkih se razjede pojavljajo predvsem v predelu mošnje in redkeje na spolnem udu. Pri odraslih moških na mestu razjede skoraj vedno ostane brazgotina. Pri deklicah je največkrat prizadeto zunanje spolovilo. Razjede v predelu spolovil so podobne razjedam v ustni votlini. Otroci pred puberteto imajo redkeje spremembe v predelu spolovil.

Dečki imajo lahko ponavljajoč orhitis (vnetje testisov).

3) Prizadetost kože: Na koži se lahko pojavi več različnih sprememb. Spremembe, ki so podobne mozoljem se pojavljajo po puberteti. Z izrazom eritema nodozum označujemo rdeče, boleče, vozličaste spremembe, ki se običajno pojavijo na golenih. Te spremembe so pogostejše pri otrocih pred puberteto.

Z izrazom patergična reakcija označujemo značilen odziv na koži bolnikov z BS po vbodu z iglo. Ta odziv uporabljamo tudi kot diagnostični test za potrditev diagnoze BS. Po vbodu kože na podlahti s sterilno injekcijsko iglo se po 24 do 48 urah na mestu vboda razvije bunčica ali mehurček.

4) Prizadetost oči: To je ena izmed najresnejših manifestacij bolezni, ki se pojavlja približno pri 50% bolnikov. Prizadetost oči je pogostejša pri dečkih, kjer se pojavlja v 70%, redkejša pa je pri deklicah. Pri večini bolnikov sta prizadeti obe očesi. Prizadetost oči se običajno razvije v prvih treh letih od začetka bolezni.

Prizadetost oči je dolgotrajna (kronična) z občasnimi novimi zagoni. Prizadeta sta sprednji in zadnji očesni prekat (anteriorni in posteriorni uveitis). Pri vsakem novem zagonu lahko pride do strukturne okvare očesa, ki povzroči postopno izgubo vida.

5) Prizadetost sklepov: Sklepi so prizadeti pri približno 30-50% bolnikov z BS. Najpogosteje so prizadeti gležnji, kolena, zapestja in komolci. Prizadetost sklepov je lahko monoartikularna (prizadet en sklep) ali oligoartikularna (prizadeti manj kot štirje sklepi). Vnetje v sklepih običajno traja nekaj tednov in izzveni brez dolgotrajnih posledic. Vnetje sklepov pri BS zelo redko povzroči trajno okvaro sklepa.

6) Prizadetost živčnega sistema: Čeprav redko, se pri otrocih z BS lahko pojavi tudi prizadetost živčnega sistema. Značilni so epileptični napadi, povečan intrakranialni tlak s pridruženim glavobolom in simptomi s strani možganov. Najhujše oblike prizadetosti živčnega sistema se pojavljajo pri moških. Pri nekaterih bolnikih se lahko razvijejo psihiatrične težave.

7) Prizadetost žilja se pojavi približno pri 12-30% mladostnikov z BS in je lahko znak neugodnega dolgoročnega poteka bolezni. Običajno so prizadete večje žile. Pogosta je prizadetost ven v goleni, ki povzroči bolečo otekline goleni.

8) Prizadetost prebavil: Ta vrsta prizadetosti je posebej pogosta pri bolnikih z Daljnega vzhoda. Natančnejši pregled lahko razkrije razjede v črevesju.

### **Ali bolezen poteka enako pri vseh otrocih?**

Ne, bolezen ne poteka enako pri vseh otrocih. Nekateri imajo lahko blago obliko bolezni z razjedami v ustni votlini in blagimi kožnimi spremembami, pri drugih pa se lahko razvije prizadetost oči in živčnega sistema. Obstajajo tudi razlike med deklicami in dečki. Običajno imajo dečki težjo obliko bolezni in pogosteje prizadetost oči in žil kot deklice.

### **Ali je bolezen pri otrocih različna kot pri odraslih?**

BS je pri otrocih redek v primerjavi z odraslimi. Nekaj razlik v poteku bolezni je povezanih z razvojem pubertete. Tako je bolezen pri otrocih, pri katerih so se že pojavili pubertetni znaki, bolj podobna poteku bolezni pri odraslih. Pri otrocih z BS se pogosteje pojavi več primerov bolezni znotraj ene družine kot pri odraslih. Kljub nekaterim

razlikam pa v splošnem lahko rečemo, da je bolezen pri otrocih podobna kot pri odraslih.

### **Kako postavimo diagnozo bolezni?**

Postavitev diagnoze je večinoma klinična. Preden otrok izpolnjuje mednarodno določena merila za BS lahko poteče 1-5 let od začetka bolezni. Običajno je končna diagnoza postavljena tri leta od začetka bolezni.

Pri BS ne obstaja nobena značilna laboratorijska preiskava. Približno polovica otrok je nosilcev antigena HLA B5, ki je povezan s težjim potekom bolezni.

Kot je bilo že opisano zgoraj, je patergična reakcija na koži pozitivna pri približno 60-70% bolnikov.

Za opredelitev prizadetosti žil in živčnega sistema so včasih potrebne posebne slikovne preiskave žilja in možganov.

Ker je BS bolezen, ki prizadene več organskih sistemov, so pri zdravljenju teh bolnikov vključeni tudi specialisti za bolezni oči (oftalmologi), bolezni kože (dermatologi) in bolezni živčevja (nevrologi).

### **Katere preiskave so potrebne?**

1) Patergični kožni test je pomemben za postavitev diagnoze. Ta test je vključen med klasifikacijska merila za Behçetov sindrom, ki jih je postavila mednarodna delovna skupina. S sterilno iglo opravimo tri do pet vbodov na notranji površini podlahti, kar ne povzroči hude bolečine in po 24 do 48 urah odčitamo reakcijo.

Omenjeno preobčutljivost lahko vidimo tudi na mestih, kjer odvzamemo kri ali med kirurškim posegom in zaradi tega bolniki z BS ne potrebujejo dodatnih preiskav.

2) Nekatero preiskavo v krvi opravimo za izključitev ostalih možnih diagnoz, ne obstaja pa značilna laboratorijska preiskava za BS. Izvidi preiskav, ki kažejo na splošno vnetje, so običajno nekoliko povečani. Prisotna je lahko blaga slabokrvnost (anemija) in povečano število belih krvnih celic. Teh testov ni potrebno redno ponavljati, razen za spremljanje aktivnosti bolezni in stranskih učinkov zdravil.

3) Različne slikovne preiskave uporabljamo pri obravnavi otrok s prizadetostjo žil ali živčnega sistema.

### **Ali lahko bolezen pozdravimo?**

Bolezen s časom lahko izzveni (remisija), vendar se v dolgoročnem poteku lahko pojavijo novi zagoni. Bolezen trenutno še ne znamo pozdraviti, lahko pa umirimo zagon in bolezen nadzorujemo.

### **Kakšno je zdravljenje?**

Ker je vzrok BS nepoznan, ne obstaja specifično zdravljenje za to bolezen. Poznanih je več vrst zdravil, ki jih uporabljamo ob prizadetosti različnih organov. Nekateri bolniki z blago obliko BS ne potrebujejo nobenega zdravljenja. Na drugi strani so bolniki s prizadetostjo oči, osrednjega živčevja in krvnih žil, ki potrebujejo zdravljenje s kombinacijami več zdravil.

Skoraj vsi podatki o zdravljenju BS izvirajo iz študij, narejenih pri odraslih. Osnovna zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju BS, so navedena spodaj:

a) Kolhicin: Pred časom se je uporabljal za skoraj vsako izmed manifestacij BS, novejša klinična raziskava pa so pokazale, da je najbolj učinkovit pri zdravljenju težav s strani sklepov in nodoznem eritemu.

b) Kortikosteroidi: To so zelo učinkovita zdravila, ki umirijo vnetje. Kortikosteroide predpišemo predvsem otrokom s prizadetostjo oči, osrednjega živčevja in krvnih žil.

Zdravilo predpišemo v visokih odmerkih (1-2 mg/kg/dan) in ga običajno dobivajo v obliki tablet. Če je potrebno, lahko kortikosteroide dajemo tudi v obliki intravenskih infuzij kot pulzno terapijo (30 mg/kg/dan tri dni zapored), s katero dosežemo hiter klinični odgovor. Lokalno zdravljenje s kortikosteroidi uporabljamo pri zdravljenju razjed v ustni votlini in v obliki kapljic pri zdravljenju sprememb na očesih.

- c) Imunosupresijska zdravila: Zdravila iz te skupine (azatioprin, ciklosporin A, ciklofosfamid) predpišemo otrokom s hudo obliko bolezni, predvsem če pride do prizadetosti oči ali katerega izmed življenjsko pomembnih notranjih organov.
- d) Antiagregacijsko in antikoagulacijsko zdravljenje se uporablja pri izbranih primerih bolnikov, ki imajo prizadete krvne žile. Pri večini bolnikov v ta namen verjetno zadostuje zdravljenje z aspirinom.
- e) Lokalno zdravljenje razjed v ustni votlini in v predelu spolovil.
- f) Zdravila proti TNF so nova skupina zdravil, katerih vlogo pri zdravljenju BS še vedno raziskujejo v izbranih centrih.
- g) Talidomid uporabljajo v nekaterih centrih za zdravljenje obsežnih razjed v ustni votlini.

Zdravljenje in dolgoročno vodenje bolnika z BS zahteva skupinski pristop. Poleg pediatričnega revmatologa morajo pri obravnavi sodelovati tudi ostali specialisti, kot npr. oftalmolog in hematolog. Bolnik oziroma njegova družina morajo biti v stalnem stiku z zdravnikom ali centrom, ki je odgovoren za zdravljenje.

### **Kakšni so stranski učinki zdravil?**

- 1) Najpogostejši stranski učinek jemanja kolhicina je driska. V redkih primerih lahko povzroči padec števila belih krvnih celic ali padec števila krvnih ploščic. Poročali so tudi o azospermiji (padec števila spermijev), ki pa ne predstavlja težav ob terapevtskih odmerkih.
- 2) Kortikosteroidi so najbolj učinkovita protivnetna zdravila, vendar je njihova dolgotrajna uporaba omejena zaradi pomembnih stranskih učinkov, kot so npr. razvoj sladkorne bolezni, povišan krvni tlak, osteoporoza, siva mrena in zaostanek v rasti. Otroci, ki morajo biti zdravljeni s kortikosteroidi, naj bi le-te dobivali v enkratnem jutranjem odmerku. Ob daljšem jemanju kortikosteroidov je potrebno dodatno uvesti zaščitno zdravljenje s pripravki kalcija.
- 3) Imunosupresijska zdravila: Azatioprin je lahko hepatotoksičen (škodljiv za jetra), povzroči padec števila krvnih celic in poveča nagnjenost k okužbam. Ciklosporin A je predvsem škodljiv za ledvice in lahko povzroči višji krvni tlak. Pojavi se lahko tudi večja poraščenost telesa ali težave z dlesnimi. Glavni stranski učinki ciklofosfamida so zavora kostnega mozga in težave s sečnim mehurjem. Pri dolgotrajni uporabi lahko vpliva na menstruacijski cikel in povzroči neplodnost. Bolnike, ki prejemajo imunosupresijska zdravila, je potrebno natančno spremljati in opravljati kontrolne preglede krvi in urina na en do dva meseca.

### **Kako dolgo traja zdravljenje?**

Na to vprašanje ne moremo enotno odgovoriti. V splošnem prekinemo zdravljenje z imunosupresijskimi zdravili po najmanj dveh letih, ali ko je bolnik brez znakov aktivne bolezni vsaj dve leti.

Pri otrocih s prizadetostjo žil ali oči bolezen redko popolnoma izzveni in potrebujejo doživljenjsko zdravljenje. V teh primerih vrsto in odmerke zdravil prilagajamo glede na trenutne klinične manifestacije.

## **Kaj pa alternativno/ komplementarno zdravljenje?**

Za BS takšna vrsta zdravljenja ni poznana.

## **Kakšni kontrolni pregledi so potrebni?**

Kontrolni pregledi so potrebni za spremljanje aktivnosti bolezni in zdravljenja ter so posebej pomembni pri otrocih s prizadetostjo oči. Preglede oči mora opravljati specialist oftalmolog z izkušnjami na področju zdravljenja uveitisov. Kako pogosto so potrebni kontrolni pregledi je odvisno od aktivnosti bolezni in vrste zdravljenja.

## **Kako dolgo traja bolezen?**

Običajno bolezen poteka z obdobji izboljšanja in ponovnimi zagoni bolezni. V splošnem se aktivnost bolezni s časom postopno umirja.

## **Kakšna je dolgoročna prognoza bolezni?**

Zaenkrat še nimamo dovolj podatkov o dolgoročnem poteku bolezni pri otrocih z BS. Dostopni podatki iz literature kažejo, da veliko bolnikov z BS ne potrebuje nobenega zdravljenja.

Otroci s prizadetostjo oči, centralnega živčnega sistema in žil potrebujejo posebno zdravljenje in natančno sledenje. Pri dečkih poteka bolezen nekoliko težje kot pri deklicah. Prizadetost oči se običajno pojavi v prvih letih bolezni.

BS je lahko smrtna bolezen v redkih primerih, ko pride do hude prizadetosti žil (raztrganje pljučne arterije ali ostalih perifernih anevrizem, ipd.), hude prizadetosti centralnega živčnega sistema, ali razjede in predrtja črevesne stene, ki se pojavlja predvsem pri določenih etničnih skupinah bolnikov (pri Japoncih).

Glavni vzrok dolgoročnih bolezenskih težav je prizadetost oči, ki je lahko zelo huda. Rast otroka je lahko sekundarno zavrta zaradi zdravljenja s kortikosteroidi.

## **Ali je možna popolna ozdravitev?**

Nekateri blagi primeri lahko ozdravijo, večinoma pa imajo bolniki daljša obdobja izboljšanja brez znakov aktivne bolezni.

## **Vsakodnevno življenje**

### **Kako bolezen vpliva na vsakodnevno življenje otroka in družine?**

Kot vsaka druga kronična bolezen tudi BS vpliva na otroka in družinsko življenje. Če je bolezen blaga, brez prizadetosti oči ali katerega izmed notranjih organov, je lahko družinsko življenje normalno. Najpogostejše težave so običajno ponavljajoče se razjede v ustni votlini, ki so lahko za otroka zelo moteče. Spremembe v ustni votlini so lahko boleče in ovirajo hranjenje in pitje tekočin. Prizadetost oči je prav tako lahko zelo težavna za družino.

## **Kaj pa šola?**

Pri otrocih s kroničnimi boleznimi je nujno nadaljevanje šolanja. Otroci z BS lahko redno obiskujejo šolo, razen če imajo težjo prizadetost oči ali katerega izmed notranjih organov. Pri težji okvari vida je potrebna vključitev v prilagojene izobraževalne programe.

## **Kaj pa športna aktivnost?**

Če ima otrok samo prizadetost kože in sluznic se lahko ukvarja s športom. Med zagoni vnetja sklepov je potrebno izogibanje športnim aktivnostim. Artritis pri BS je kratkotrajen in popolnoma izzveni. Ko vnetje sklepov izzveni, se lahko začne bolnik

ponovno ukvarjati s športom.

Otroci s prizadetostjo oči ali velikih žil morajo omejiti športne aktivnosti. Pri bolnikih s prizadetostjo žil na spodnjih udih ni priporočljivo daljše stanje.

### **Kaj pa dietna prehrana?**

Pri BS ni nobenih omejitev glede hrane.

### **Ali lahko klimatske razmere vplivajo na potek bolezni?**

Ni znano, da bi klimatske razmere vplivale na izražanje BS.

### **Ali je otrok lahko cepljen?**

Lečeči zdravnik mora določiti, katera cepljenja naj otrok opravi. Če je otrok zdravljen z imunosupresijskimi zdravili (kortikosteroidi, azatioprin, ciklosporin A, ciklofosfamid, anti-TNF itd.) moramo cepljenje z živimi, oslavljenimi virusi (kot npr. cepljenje proti rdečkam, ošpicam, mumpsu in živo cepivo proti poliomielitisu) odložiti.

Cepljenja z mrtvimi cepivi (proti tetanusu, davici, mrtvo cepivo proti poliomielitisu, hepatitisu B, oslovskemu kašlju, pnevmokoku, haemophilusu in meningokoku) otrok lahko opravi.

### **Kaj pa spolno življenje, nosečnost in kontracepcija?**

Ena izmed glavnih težav pri spolnem življenju je nastanek razjed v predelu spolovil. Le te so lahko ponavljajoče, boleče in vplivajo na spolno aktivnost. Ženske z BS imajo običajno blažjo obliko bolezni in imajo lahko normalno nosečnost.

V času zdravljenja z imunosupresijskimi zdravili je potrebna odločitev glede uporabe kontracepcijskih sredstev. O izbiri metode za preprečevanje zanositve ali ob morebitni nosečnosti je potreben posvet z lečečim zdravnikom.