

ΣΤΟΜΑ 2005; 33 : 153 - 156

Σύγχρονες απόψεις για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behçet

ΧΡ. ΚΟΥΤΡΟΓΙΑΝΝΗΣ¹, ΑΝ. ΜΑΡΚΟΠΟΥΛΟΣ²
Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρικό Τμήμα Α.Π.Θ.

Therapeutical approaches in Behçet's syndrome

CHR. KOUTROGIANNIS¹, AN. MARKOPOULOS²
Dept. Stomatology, School of Dentistry, Aristotle University of Thessaloniki.

Περίληψη

Το σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behçet χαρακτηρίζεται από εκδηλώσεις στη στοματική κοιλότητα όμοιες με άφθες, ελκώσεις στα γεννητικά όργανα και εκδηλώσεις από το δέρμα, τους οφθαλμούς, τις αρθρώσεις, τα αγγεία και το ΚΝΣ. Η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη με αποτέλεσμα να μην υπάρχει προς το παρόν αποτελεσματική θεραπεία.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι να παρουσιάσει τα διάφορα φαρμακευτικά σχήματα που χορηγούνται για τη θεραπεία του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behçet και να συζητήσει την αποτελεσματικότητά τους.

Summary

Behçet's syndrome is a pathologic condition that may affect the oral cavity, genitals, skin, joints, eyes and central nervous system. Clinically the oral manifestations are characterized by the presence of oral lesions similar to aphthous ulcerations.

Since the etiology of the syndrome still remains unknown no effective treatment has been established.

The purpose of this study is to review the various therapeutical approaches to Behçet's syndrome and to discuss their effectiveness.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behçet, φαρμακευτική θεραπεία

KEY WORDS: Behçet's syndrome, therapeutical approaches

Στάλθηκε στις 10.2.2005. Εγκρίθηκε στις 10.5.2005.

¹ Προπτυχιακός φοιτητής
² Αναπληρωτής Καθηγητής

Received on 10nd Feb., 2005. Accepted on 10th May, 2005.

¹ Dental student.
³ Assoc. Professor.

Εισαγωγή

Το σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behçet είναι μία πολυσυστηματική υποτροπιάζουσα νόσος που προσβάλλει τη στοματική κοιλότητα, τα γεννητικά όργανα, τους οφθαλμούς, το δέρμα, τις αρθρώσεις, τα αγγεία και το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Η πρώτη περιγραφή της νόσου έγινε από τον Αδαμαντιάδη¹ το 1930. Στη συνέχεια μελετήθηκε από τον Τούρκο δερματολόγο Behçet².

Η κλινική εικόνα του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behçet περιλαμβάνει κατά βάση υποτροπιάζουσες άφθες στη στοματική κοιλότητα, ανάλογες αλλοιώσεις στην περιοχή των γεννητικών οργάνων και στο δέρμα καθώς και ιριδοκυκλίτιδα. Εκδηλώσεις της νόσου είναι δυνατόν να παρατηρηθούν και από τις αρθρώσεις, το Κ.Ν.Σ., το γαστρεντερικό και αναπνευστικό σύστημα, τους νεφρούς και από το αίμα⁴.

Ανάλογα με την εντόπιση των αλλοιώσεων διακρίνουμε 4 μορφές του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behçet: τον οφθαλμικό, το βλεννογονοδερματικό, τον αρθρικό και τον νευρολογικό τύπο.

Οι στοματικές αλλοιώσεις ανευρίσκονται στο 25-75% των ασθενών και κατά κανόνα προηγούνται χρονικά των άλλων εκδηλώσεων της νόσου. Συνήθως ανευρίσκονται περισσότερες των 5 αλλοιώσεις που κατά κανόνα εδράζονται στην μαλακή υπερώα και στον στοματοφάρυγγα. Οι αλλοιώσεις ποικίλουν σε μέγεθος και περιβάλλονται από ερυθρηματώδη άλω³.

Οι εκδηλώσεις στα γεννητικά όργανα είναι παρόμοιες με αυτές του στόματος. Συνήθως είναι βαθύτερες και επουλώνονται καταλείποντας ουλή. Συναντώνται στο 75% περίπου των ασθενών.

Οι εκδηλώσεις στο δέρμα συνίστανται σε παρουσία ερυθρηματωδών οζιδίων και φυσαλίδων. Χαρακτηριστικό του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behçet είναι ότι μετά από τοπική ένεση φυσιολογικού ορού παρατηρείται δημιουργία δερματικής αντίδρασης τύπου φυματινής⁵.

Η εμπλοκή των οφθαλμών παρατηρείται σε ένα ποσοστό της τάξεως του 90% και συνίσταται σε παρουσία υποπύου και υποτροπιάζουσας ιριδοκυκλίτιδας.

Οι περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει συμμετοχή του Κ.Ν.Σ. ευτυχώς δεν είναι συχνές και κατά κανόνα συνδέονται με κακή εξέλιξη της νόσου. Συχνότερα νευρολογικά σημεία και συμπτώματα είναι αυτά της παράλυσης και της άνοιας.

Πέντε ομάδες διαγνωστικών κριτηρίων χρησιμοποιούνται. Η κυριότερη ομάδα από αυτές απαιτεί για τη διάγνωση την ύπαρξη στοματικών ελκώσεων σε συνδυασμό με οποιαδήποτε δύο από την έλκωση των γεννητικών οργάνων, τυπικών ελκώσεων του οφθαλμού ή τη θετικότητα σε παθεργικό τεστ, όπως π. χ η δημιουργία αλλοιώσεων τύπου φυματινής μετά από ένεση φυσιολογικού ορού στο δέρμα. Η παρουσία δερματικών αλλοιώσεων ή η δημιουργία αλλοιώσεων τύπου φυματι-

νης μετά από τοπική ένεση φυσιολογικού ορού στο δέρμα βοηθά επίσης σημαντικά στη διάγνωση. Τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των αλλοιώσεων του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behçet δεν είναι παθογνωμονικά. Συχνά παρατηρείται αγγειίτιδα η οποία χαρακτηρίζεται από παρουσία ουδετεροφίλων, εξαγγείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων και ινοειδή νέκρωση του αγγειακού τοιχώματος^{6,7}.

Η αιτιολογία της νόσου παραμένει ακόμη άγνωστη. Διάφορες ανοσιακές διαταραχές φαίνεται ότι διαδραματίζουν κάποιο ρόλο. Αντιγόνα που πιθανώς εκλύουν αυτές τις ανοσιακές διαταραχές είναι διάφορα βακτήρια, ιοί και διάφορα βαριά μέταλλα. Το αντιγόνο HLA-Bw51 (τμήμα του αντιγόνου HLA-B5) φαίνεται να σχετίζεται με τη βλεννογονοδερματική μορφή του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behçet, ενώ το αντιγόνο HLA-B27 με την αρθρική μορφή^{8,9}.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Τα διάφορα φαρμακευτικά σχήματα που χορηγούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behçet δεν θεωρούνται σε γενικές γραμμές αποτελεσματικά. Μεγάλη ποικιλία φαρμάκων έχει χρησιμοποιηθεί χωρίς να επιτευχθεί πλήρης ίαση. Ανάλογα με τη μορφή και τη βαρύτητα της νόσου η θεραπεία είναι δυνατόν να είναι τοπική ή συστηματική.

Τοπική χορήγηση

Για τον έλεγχο των ενδοστοματικών αλλοιώσεων γενικά προτείνονται αντισηπτικά διαλύματα ή διαλύματα που περιέχουν τετρακυκλίνες¹⁰. Για την παροδική αντιμετώπιση του πόνου χρησιμοποιούνται αναισθητικά σε μορφή σπρέυ ή αλοιφής. Κορτικοστεροειδή εφαρμοζόμενα στην περιοχή των αλλοιώσεων συμβάλλουν στην ταχύτερη υποχώρηση τους και ανακούφιση από τον πόνο. Τα τοπικώς χρησιμοποιούμενα κορτικοστεροειδή περιλαμβάνουν ημισουκινική υδροκορτιζόνη (σφαιρίδια 2,5mg), καθώς και ακετονική τριαμσινολόνη σε πάστα που περιέχει 0.1% του στεροειδούς. Σε σημαντικώς υποτροπιάζουσα έλκωση, συνίσταται φωσφορικό άλας βηταμεθαζόνης (0,5mg διαλυμένα σε 0,5 λίτρα νερό) για πλύσεις 2 έως 3 λεπτά. Επίσης συνίστανται στεροειδικά σπρέυ και υψηλής ισχύος στεροειδή (clobetasol 0,05%)²³. Η σουκραλφάτη μειώνει τη συχνότητα επανεμφάνισης, τον χρόνο επούλωσης και τον πόνο τόσο των γεννητικών όσο και των στοματικών ελκώσεων. Η δράση του συνεχίζεται και κατά τη μεταθεραπευτική περίοδο²¹. Τέλος, η χρήση πρεδνιζολόνης τέσσερις φορές ημερησίως σε συνδυασμό με φωσφορικό άλας δικλοφενάκης (σταγόνες 0,1%) και ενδοφλέβιας πρεδνιζολόνης παρουσίασε αντίστροφα αποτελέσματα μετά το τέλος της θεραπείας²².

Συστηματική χορήγηση

Σε βαρύτερες περιπτώσεις ασθενών με ενδοστοματικές αλλοιώσεις ή σε ασθενείς με οφθαλμικές ή δερματικές αλλοιώσεις θα πρέπει να επιλέγεται η συστηματική χορήγηση φαρμάκων.

Οι κυριότερες κατηγορίες φαρμάκων που χορηγούνται συστηματικά για τη θεραπεία του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Beçet είναι τα κορτικοστεροειδή και τα ανοσοκατασταλτικά¹¹.

Οι συνηθέστεροι εκπρόσωποι των κορτικοστεροειδών που χρησιμοποιούνται για αυτό τον σκοπό είναι η δεξαμεθαζόνη, η μεθυλπρεδνιζολόνη και η πρεδνιζολόνη. Η δεξαμεθαζόνη (Decadron) χορηγείται σε μορφή ελιξίριου 4 φορές ημερησίως, ενώ η μεθυλπρεδνιζολόνη (Medrol) σε μορφή δισκίων των 4mg σε συνολική δόση 20-24 mg την ημέρα. Η πρεδνιζολόνη χορηγείται στις πιο βαριές των περιπτώσεων με δισκία των 10 mg σε δόσεις που ανέρχονται στα 50 mg την ημέρα¹².

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορούν να χορηγηθούν μόνα τους ή σε συνδυασμό με τα κορτικοστεροειδή. Κυριότερα από αυτά είναι η αζαθειοπρίνη, η κυκλοσπορίνη, η κυκλοφωσφαμίδη και η μεθοτρεξάτη. Ειδικότερα η αζαθειοπρίνη και η κυκλοσπορίνη χορηγούνται σε περιπτώσεις που υπάρχουν και οφθαλμικές αλλοιώσεις¹³. Η ιντερφερόνη α2 ήταν αποτελεσματική και δρούσε γρήγορα στη θεραπεία των σοβαρών οφθαλμικών ελκών του συνδρόμου. Μάλιστα, δείχνει να έχει όμοια αποτελέσματα με την κυκλοσπορίνη-Α όταν χορηγείται σε υψηλές δόσεις²⁶.

Σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας με τα κορτικοστεροειδή και τα ανοσοκατασταλτικά εφαρμόζεται και η ολική αφαιμαξομετάγγιση με σχετικά καλά αποτελέσματα, τα οποία δεν είναι γνωστό αν οφείλονται στην μετάγγιση αντισωμάτων ή άλλων παραγόντων που είναι συνδεδεμένοι στην επιφάνεια των κυττάρων¹⁴.

Ακόμη, έχει γίνει χρήση ινωδολυτικών παραγόντων όμως η δράση τους χρειάζεται περαιτέρω τεκμηρίωση¹⁵.

Η θαλιδομίδη, παρά τις πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες της, είναι αποτελεσματική σε ημερήσιες δόσεις των 100-300mg και μόνο όταν ο ασθενής λαμβάνει το φάρμακο, ενώ μετά τη διακοπή του οι αλλοιώσεις υποτροπιάζουν. Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρούνται και από το συνδυασμό θαλιδομίδης (200-300mg/ημέρα) και κολχικίνης (2-3mg/ημέρα)^{16,17}.

Ο συνδυασμός βενζοθενικής πενικιλίνης με κολχικίνη δίνει επίσης ικανοποιητικά αποτελέσματα, ειδικά σε περιπτώσεις με δερματικές εκδηλώσεις¹⁸.

Παράγοντες λυτικοί των λευκοκυττάρων είναι δυνατόν να επιφέρουν ικανοποιητικά αποτελέσματα ειδικά σε περιπτώσεις που προηγούμενες θεραπείες δεν απέδωσαν¹⁵. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και μετά τη χορήγηση δαπσόνης σε δόσεις των 100mg⁵.

Με χορήγηση 600mg πεντοξυφυλλίνης δύο φορές την ημέρα, βελτιώνεται η κλινική εικόνα των ασθενών και δεν εμφανίζονται οφθαλμικά έλκη για τουλάχιστον 7 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας. Το βασικό της πλεονέκτημα είναι ότι δεν παρουσιάζονται ανεπιθύμητες ενέργειες εξαιρουμένης της υπερευαισθησίας. Στο μέλλον κρίνεται ότι θα αποτελέσει εναλλακτική θεραπεία με καλά αποτελέσματα²⁷.

Τέλος η θεραπεία με αντι-TNF απέδωσε αξιοσημείωτη βελτίωση της αγγειΐτιδας και δεν εμφανίστηκε καμία υποτροπή των ελκώσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η χρήση τους κρίνεται αποτελεσματική και ασφαλής. Το θεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνει χορήγηση 3-5mg/kg σωματικού βάρους σε δόσεις των 0, 2, 6 εβδομάδων και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες. Τα φάρμακα αυτά μπορούν να αποτελέσουν εναλλακτική θεραπεία σε περιπτώσεις που αποτυγχάνει η συμβατική^{24,25}.

Συζήτηση

Η έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Beçet είναι μια επιτακτική ανάγκη λόγω του ότι η πρόγνωση της νόσου είναι αμφίβολη. Είναι δυνατόν να καταλήξει σε τύφλωση¹⁹ ή στο 50% των περιπτώσεων με προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος να γίνει θανατηφόρος²⁰.

Καθώς η αιτιοπαθογένεια της νόσου παραμένει άγνωστη, η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι συμπτωματική και αποσκοπεί στην αντιμετώπιση των οξέων συμπτωμάτων και την υποχώρηση των αλλοιώσεων. Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν βασικό όπλο του κλινικού και χορηγούνται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

Αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη, θαλιδομίδη, κολχικίνη και δαπσόνη αποτελούν εναλλακτικές λύσεις με αμφισβητήσιμα αποτελέσματα. Επιπλέον σε κάποιες κατηγορίες ασθενών η χρήση τους αντενδείκνυται. Για παράδειγμα, η χορήγηση θαλιδομίδης απαγορεύεται σε εγκύους καθώς είναι υπαίτια τερατογενέσεων. Επίσης η χρήση της σε μακροπρόθεσμη βάση ενέχει τον κίνδυνο της νευροτοξικότητας με ποικίλες εκδηλώσεις περιφερικής νευροπάθειας²⁸.

Συμπερασματικά η αντιμετώπιση του συνδρόμου Αδαμαντιάδη - beçet αποτελεί ένα πρόβλημα που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Κάθε προσπάθεια καταρτισμού σχεδίου θεραπείας είναι ανάγκη να αξιολογεί την πολυσυστηματικότητα της νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Αδαμαντιάδης Β. Περίπτωση υποτροπιάζουσας ιρίτιδος μεθ' υποπόου. Ιατρ. Εταιρεία Πρακτικά 1930, σελ. 536.
2. Beçet H. Ueber rezidivierende, aphtose durch ein Virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge und an den Genitalien. Derm Wschr 1937; 109:1152.

3. Helm TN, Camisa C, Allen C, Lowder C. Clinical features of Behçet's disease: Report of four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72:30-4.
4. Mizushima Y. Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3:32-5.
5. Sharquie KE, Al-Hayani RK, Najim RA. Dilsen's pathergy test in Behçet's disease: positive correlation with clinical manifestations. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528:331-2.
6. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis for Behçet's disease. *Lancet* 1991; 335:1078-80.
7. O'Duffy JD. Meeting the diagnostic challenge of Behçet's disease. *Cleve Clin J Med* 1993; 60:13-4.
8. Lehner T, Batchelor JR, Challacombe SJ, Kennedy L. An immunogenetic basis for the tissue involvement in Behçet's syndrome. *Immunology* 1979; 37: 895-900.
9. Lehner T, Welsh KI, Batchelor JR. The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behçet's syndrome, the recurrent oral ulceration and the class of the immune complexes. *Immunology* 1982; 47: 581-7.
10. Evereklioglou C. Managing the symptoms of Behçet's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:317-28 .
11. Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Marcomichelakis N et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behçet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:S19-26.
12. Rosenberg SW, Arm RN (eds). Clinician's guide to treatment of common oral conditions. American Academy of Oral Medicine, 4th edition, 1997, p.18.
13. Palacin VA, Ollala RJ, Jimenez SB et al. Behçet's disease therapy review. *An Med Interna* 2002; 19:594-8.
14. Andrews J, Haskard DO. Current management options in Behçet's disease. *Minerva Med* 2004; 93:335-45.
15. Franzoni F, Plantinga Y, Femia FR. Behçet syndrome: report of two early-onset cases treated with transfer factor. *Ital J Neurol Sci* 1984; 5:93-6.
16. Eisenbud L, Horowitz I, Kay B. Recurrent aphthous stomatitis of the Behçet's type: Successful treatment with thalidomide. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64:289-92.
17. Dharia SP, Steinkampf MP, Cater C. Thalidomide-induced amenorrhea: case report and literature review. *Fertil Steril* 2004; 82:460-2.
18. Yazici H, Barnes CG. Practical treatment recommendations for pharmacotherapy of Behçet's syndrome. *Drugs* 1991; 42:796-804.
19. Bonnet M. Immunosuppressive for Behçet's syndrome. Long term follow-up evaluation. *J Fr Ophthalmol* 1981; 4:455-64.
20. Saenz A, Ausejo M, Shea B et al. Pharmacotherapy for Behçet's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001084.
21. Alpsyoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol* 1999; 12:329-32.
22. Akova YA. Myositis, scleritis, & Behçet's disease *Ocular Immunology and Inflammation* 2004; 12(4): 329-32.
23. Field EA, Allan RB. Oral ulceration – aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003; 18: 949.
24. Fallapone PCF, Iannone F, Scioscia C, et al. Il trattamento delle uveiti recidivanti con inibitori del TNF α . *Reumatismo*, 2004; 56:185-9.
25. Garrity JA, Coleman AW, Matteson EL et al. Treatment of recalcitrant idiopathic orbital inflammation (chronic orbital myositis) with infliximab. *American Journal of Ophthalmology*, December 2004; 138: 925-30.
26. Kötter I, Zierhut M, Eckstein AK, et al. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis, *British Journal of Ophthalmology* 2003; 87:423-31.
27. Yasui K, Ohta K, Kobayashi M et al. Successful Treatment of Behçet Disease with Pentoxifylline. *Annals of Internal Medicine*, May 1996; 124(10):891- 3.
28. Grinspan D. Significant response of oral aphthosis to thalidomide treatment. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12:85-90.