

Nöro-Behçet Hastalığının Görülme Oranı ve Klinik Bulguları

Ahmet Özer (*), Nilgün Yıldırım (*), Hikmet Başmak (*)

ÖZET

Amaç: Behçet hastalığı (BH) mukokütanöz, oküler, artritik, vasküler ve diğer bulgularla seyreden bir vaskulittir. Nörolojik bulgularla seyreden durumuna ise Nöro-Behçet hastalığı (NBH) denir.

Yöntem: Bu çalışmada 1990-2008 yılları arasında Uluslararası Çalışma grubunun kriterlerine uygun olarak BH tanısı alan 334 olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. NBH tanısı konulmuş olguların kayıtları, görüntülemeleri ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizleri incelendi.

Bulgular: Onbeş erkek, yedi kadın olmak üzere 22 NBH olgusu saptandı (%6.6). Nörolojik bulguların ortaya çıktığı ortalama yaş 28.3 ± 8.9 yıldır. Olguların 9'unda paterji testi pozitifliği, 5'inde HLA-B5 pozitifliği mevcuttu. Parankimal merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu 14 olguda, parankim dışı MSS tutulumu 7 olguda ve karma tutulum 1 olguda mevcuttu. Beyin sapı tutulumu, hemisferik bulgular, omurilik lezyonları ve meningoensefalit bulguları parankimal tutulum olarak, dural sinus trombozu ve arteriyel tıkanıklık bulguları parankim dışı tutulum olarak kabul edildi. Periferik nöropati ve miyopati görülmedi. BOS sıvısı incelemesinde pleositoz ve yüksek protein seviyesi saptandı. Manyetik rezonans görüntülemesinde T1-ağırlıklı serilerde izo/hipointens, T2-ağırlıklı serilerde hiperintens lezyonlar görüldü. Parankimal tutulumu olan olgularda steroid ve immünsupresif tedavi, dural sinüs trombozu olanlarda steroid ve antikoagülan tedavi uygulandı.

Tartışma: NBH nadir görülen ama ciddi prognoza sahip olduğundan dikkatli olunması gereken ve genç yaşta inme, multipl skleroz, hareket hastalıkları, intrakraniyal hipertansiyon, intrakraniyal venöz tıkaçıcı hastalıklar ve diğer nörolojik sendromların ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir hastalıktır.,

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, nöro-Behçet hastalığı, üveit, enflamasyon

(*) Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Doç. Dr. Ahmet Özer, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı 26480 Eskişehir - Türkiye
E-posta: aozer@ogu.edu.tr

Mecmuaya Geliş Tarihi: 18.06.2009
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 14.09.2009
Kabul Tarihi: 16.09.2009

SUMMARY

The Incidence and Clinical Findings of Neuro-Behçet Disease

Purpose: Behçet disease (BD) is a vasculitis with mucocutaneous, ocular, arthritic, vascular, and other manifestations. Its neurologic manifestations named as neuro-Behçet disease (NBD).

Methods: In this study, three hundred thirty four patients who have fulfilled the International Study group criteria for the diagnosis of BD from 1990 to 2008 were retrospectively evaluated. The clinical records, images, cerebro spinal fluid (CSF) analyses of patients with NBD were recorded.

Results: Twentytwo patients (15 males, 7 females) with NBD were detected (6.6%). Mean age at neurological presentation was 28.3 ± 8.9 years. Thirteen patients had positive pathergy test and 17 patients had positive HLA-B5 test. Parenchymal central nervous system (CNS) pattern was detected in 14 patients, nonparenchymal CNS pattern was detected in 7 patients, mixt pattern was detected in one patient. Parenchymal involvements were included brainstem involvement, hemispheric manifestations, spinal cord lesions, and meningoencephalitic presentations and nonparenchymal involvement were included dural sinus thrombosis, arterial occlusion. Peripheral neuropathy and myopathy were not seen. Pleocytosis and elevated protein levels were detected in CSF analysis. Iso/hypointense lesions in T1-weighted images and hyperintense lesions in T2-weighted images were seen in magnetic resonance imaging. Corticosteroids and adjuvant immunosuppressive therapy were used for parenchymal manifestations, and corticosteroids and anticoagulants were used for treatment of dural sinus thrombosis.

Conclusion: Neuro-Behçet disease is relatively rare, but it must be carefully investigated due to their serious prognosis and considered in the differential diagnosis of stroke in young adults, multiple sclerosis, movement disorders, intracranial hypertension, intracranial venous occlusive diseases, and other neurologic syndromes.

Key Words: Behçet's disease, neuro-Behçet disease, uveitis, inflammation

GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH), tekrarlayan oral aftlarla beraber genital bölgede ülser, göz bulguları, cilt lezyonları, nörovasküler bulgular ve artrit gibi belirtilerin eşlik ettiği, aktivasyon ve remisyonlarla seyreden, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1, 2). Ağızda aftöz lezyonların yanında genital ülser, göz bulguları, cilt lezyonları ve paterji testi pozitifliği durumlarından herhangi ikisinin varlığı BH tanısı için gerekli ölçütlerdir (3). BH'nda hastaların %4-49'unda nörolojik sistem tutulumu saptanır (4-6). Nörolojik bulgularla seyreden duruma Nöro-Behçet hastalığı (NBH) denir. NBH'nın merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu iki formda olabilir. Birinci form parankimal MSS tutulumu olup olguların yaklaşık %80'i bu şekilde görülür. İkinci formda paran-

kim dışı MSS tutulumu söz konusudur. Parankimal tutulumda en sık olarak beyin sapı lezyonları görülürken bunu bazal gangliyon, serebral hemisferler ve spinal kord tutulumu takip eder (4-9). Parankimal MSS tutulumu ile gelen NBH olgularında, piramidal yolların tutulumuna ait bulgular, hemiparezi, davranış bozuklukları ve sifinkter kusurları en sık izlenen klinik bulgulardır. Optik nöropatiye bağlı görme problemleri, sekizinci sinir tutulumu ve periferik sinir tutulum bulguları daha nadir klinik bulgular olarak izlenir (4-9). Parankim dışı tutulumda ise dural venöz sinüs trombozuna bağlı gelişen artmış kafa içi basıncı en belirgin klinik bulgudur. Aseptik meningo-ensefalit bulguları ve nadiren vaskülitik tutulumla bağlı serebral fokal enfarktler gelişebilir (10, 11). Parankim dışı form daha az belirti verir

ve prognozu daha iyidir. NBH'da parankimal tutulumun olması (özellikle beyin sapının tutulumu), tekrarlayıcı atakların olması, ataklar arasında iyileşmenin tam olmaması, hastalığın giderek şiddetini arttırması, akut atak esnasında BOS'da pleositoz eşlik etsin veya etmesin yüksek protein içeriğinin bulunması hastalığın prognozunun kötü olduğuna işaret eden bulgulardır (4-9). Parankimal tutulumun izlendiği olguların %60 kadarında beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış hücre varlığı izlenir ve bu duruma artmış protein düzeyi eşlik edebilir. Parankim dışı formda BOS bulguları basınç artışı dışında genellikle normaldir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de NBH'nin parankimal tutulumuna ait lezyonlar, düzgün konturlu, iyi sınırlı, T1 ağırlıklı serilerde genellikle parankime göre hafif hipointens veya izointens karakterde, T2 ağırlıklı serilerde ise hiperintens karakterde sinyal alanları olarak görülür. Akut dönemde lezyonların çevresinde ödem ve intravenöz gadoliniumlu kontrast madde verilmesini takiben periferik bölümde daha belirgin olmak üzere yoğun kontrast madde tutulumu beklenir (7-9).

Bu çalışmada kliniğimizde BH tanısı alan 334 olgu geriye dönük olarak değerlendirilerek NBH tanısı konulan olguların bulguları değerlendirildi.

YÖNTEM VE GEREÇ

Bu çalışmada kliniğimizde 1990-2008 yılları arasında Uluslararası Çalışma grubunun kriterlerine uygun olarak BH tanısı konulup göz hastalıkları yönünden takibi yapılan 334 olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Kliniğimize nörolojik bulgularla başvurup nöroloji kliniğine yönlendirilen olgulardan NBH tanısı ile takip ve tedaviye alınan olguların oftalmolojik muayeneleri, radyolojik görüntülemeleri ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizleri incelendi. Olguların tümü ilk kez NBH tanısı almışlardı.

Sonuçlar SPSS ver. 10.0 paket programı ile değerlendirildi. Veriler "t testi" ve X2 ve varyans analizi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Değerlendirmeler sonucunda BH tanısı konulan ve takip altında olan 334 hastanın 22'inde NBH saptandı (%6.6). Bu olguların 15'i erkek 7'i kadındı. Nörolojik bulguların ortaya çıktığı ortalama yaş 28.3 ± 8.9 yıldı. BH tanısı konulup nörolojik bulguların ortaya çıktığı ortalama süre 5.4 ± 1.7 yıldı. (Tablo 1) Bu olguların 17'inde (12'i erkek 5'i kadın) aktif üveit bulguları mevcuttu. Üveit bulgularının pozitifliği yönünden BH ile takip edilen olgular ile NBH tanısı konulan olgular arasında bir fark yoktu. NBH tanısı konulan olguların 9'unda paterji testi pozitifliği, 5'inde HLA-B5 pozitifliği mevcuttu. Parankimal MSS tutulumu 14 olguda, parankim dışı MSS tutulumu 7 olguda ve karma tutulum 1 olguda mevcuttu. Beyin sapı tutulumu, hemisferik bulgular, omurilik lezyonları ve meningoensefalit bulguları parankimal tutulum olarak, dural sinus trombozu ve arteriyel tıkanıklık bulguları parankim dışı tutulum olarak kabul edildi. Periferik nöropati ve miyopati görülmedi. Parankimal MSS tutulumlu olguların 3'ünde, parankim dışı MSS tutulumlu olguların ise 5'inde papilla ödemi vardı. Bu olguların hepsinde aktif üveit bulguları mevcuttu. Papilla ödemi görülen olguların radyolojik tetkiklerinde pozitif bulgu olması nedeni ile papilla ödeminin NBH'na bağlı olduğu düşünüldü. BOS sıvısı incelemesinde; parankimal MSS tutulumu olan olgularda basınç 267 ± 12.3 mm H₂O, protein 54.3 ± 7.9 mg/dl, glukoz 47.2 ± 9.3 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri 105.3 ± 13.5 mg/dl), mikroskobisi 285.3 ± 24.3 hücre/mm³, parankim dışı MSS tutulumu olan olgularda basınç 278.1 ± 19.6 mm H₂O, protein 34.1 ± 9.3 mg/dl, glukoz 67.2 ± 9.3 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri 98.8 ± 11.9 mg/dl), mikroskobisi 157.6 ± 18.5 hücre/mm³, karma MSS tutulumu gösteren olguda ise basınç 273 mm H₂O, protein 65 mg/dl, glukoz 43 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri 95 mg/dl), mikroskobisi 297 hücre/mm³ olarak saptandı. (Tablo 2) Parankimal MSS tutulumu olan olgular ile karma MSS tutulumu olan olgunun BOS bulgularında tüm parametreler normal sınırların üzerindeydi. Parankim dışı MSS tutulumu olan olgularda ise yalnızca basınç normal değerlerin üzerinde saptandı. İki değişik MSS tutulumu tipi arasında BOS bul-

Tablo 1. Behçet hastalığı (BH) tanısı alan olgularda görülen Nöro-Behçet hastalığı (NBH) ile ilgili demografik bilgiler

BH Olgu Sayısı	NBH Olgu Sayısı	NBH Cinsiyet Dağılımı (Kadın-Erkek)	Nörolojik bulguların ortaya çıktığı yaş (yıl)	Nörolojik bulguların Ortaya çıktığı süre
334	22	7/15	28.3 ± 8.9	5.4 ± 1.7

Tablo 2. Nöro-Behçet hastalığı olgularının beyin omurilik sıvısı bulguları ((MSS= merkezi sinir sistemi)

	n	Basınç (mm H ² O)	Protein (mg/dl)	Glukoz (mg/dl)	Mikroskobi (hücre/mm ³)
Parankimal MSS tutulumu	14	267±12.3	54.3±7.9	47.2±9.3	285.3±24.3
Parankim Dışı MSS tutulumu	7	278.1±19.6	34.1±9.3	67.2±9.3	157.6±18.5
Karma MSS tutulumu	1	273	65	43	297

guları karşılaştırıldığında parankimal MSS tutulumu olan olgularda tüm parametreler parankim dışı MSS tutulumu olan olguların değerlerine göre yüksek olarak tespit edildi. ($p<0.01$) Olgular vasküler BH yönünden incelendiğinde derin ven trombozu parankimal MSS tutulumlu 1 olguda, parankim dışı MSS tutulumlu 6 olguda ve karma tutulumlu 1 olguda saptandı. Derin ven trombozu parankim dışı MSS tutulumlu grupta belirgin olarak fazla saptandı. ($p<0.01$) Olgularımızda pulmoner tutulum görülmedi.

Parankimal MSS tutulumu olan olguların manyetik rezonans görüntülemesinde özellikle beyin sapı, bazal gangliyon ve hemisferde T1 ağırlıklı serilerde izo/hipointens, T2-ağırlıklı serilerde hiperintens lezyonlar görüldü. Parankim dışı MSS tutulumu olan olgularda ise dural venöz sinüs trombozuna ait bulgular saptandı. Parankimal tutulumu olan olgularda sistemik kortikosteroid (1mg/kg/gün metilprednizolon tb, Prednol®, Mustafa Nevzat) ve immünsupresif tedavi (2 mg/kg/gün azatiyoprin tb, Imuran®, Glaxo Smith Kline), dural sinüs trombozu olanlarda kortikosteroid (1 mg/kg/gün metilprednizolon tb, Prednol®, Mustafa Nevzat) ve antikoagülan tedavi (5000 IU/gün, subkutan dalteparin sodyum, Fragmin®, Pharmacia & Upjohn) uygulandı. Olguların ortalama takip süresi 109.7±18.4 aydı. Parankimal MSS tutulumu olan bir olguda iki kez rekürrens gelişti. Bu olgunun bulguları düzelmiş halde takipleri devam etmektedir.

TARTIŞMA

Behçet hastalığı (BH), tekrarlayan oral aftlarla beraber genital bölgede ülser, göz bulguları, cilt lezyonları, nörovasküler bulgular ve artrit gibi belirtilerin eşlik ettiği kronik inflamatuvar bir hastalık olup ağızda aftöz lezyonların yanında diğer bulgulardan en az ikisinin varlığı ile tanısı konulur (1-3). Hastaların yaklaşık %4-49'unda nörolojik sistem tutulumu görülür ve NBH olarak isimlendirilir (4-6). Çalışmamızda BH tanısı alan olguların %6.6'ında NBH tanısı konulmuş olup literatür ile uyumluluk göstermekteydi. Klasik olarak NBH'ın ortaya çıkma yaşı 30-40 yaşlarıdır. BH'nın ortaya çıkışından nörolojik bulguların görülmesine kadar geçen süre ise yakla-

şık 1-14 yıldır (11-13). Çalışmamızdaki olgularda nörolojik bulguların ortaya çıktığı ortalama yaş 28.3±8.9 yıl, nörolojik bulguların ortaya çıktığı ortalama süre ise 5.4±1.7 yıldır. Sonuçlar literatürle benzerlik göstermektedir.

NBH'nın MSS tutulumu parankimatöz, non-parankimatöz veya karma tip olabilir. Olguların yaklaşık %80'i bu parankimatöz şekilde görülür (4-9). Bizim çalışmamızda ki NBH saptanan olgulardan 14 olguda (%63.6) parankimal MSS tutulumu, 7 olguda (%31.8) parankim dışı MSS tutulumu ve 1 olguda (%4.6) ise karma tutulum mevcuttu. Parankimal ve karma MSS tutulumu gösteren olgularda hemiparezi, davranış bozuklukları, sifinkter kusurları en sık izlenen klinik bulgular iken, parankim dışı MSS tutulumu görülen olgularda tek bulgu baş ağrısı idi. Optik nöropatiye bağlı görme problemleri ve periferik sinir tutulum bulguları hiçbir olguda görülmedi. Periferik sinir tutulumunda elektromiyografi (EMG) yararlı sonuçlar verebilmektedir. Parankim dışı MSS tutulumunun daha az oranda görülmesi, bulgularının nispeten daha hafif seyirli olması nedeniyle gözden kaçırılması sonucu olabilir. Parankimal MSS tutulumlu olgularla karşılaştırıldığında oldukça hafif bulgular söz konusudur. Bizim serimizdeki parankim dışı MSS tutulumlu olgular incelendiğinde ortak bulgunun sadece baş ağrısı olduğu görülmektedir. Bu nedenle baş ağrısı şikayeti ile başvuran BH tanısı ile takip edilen hastalarda NBH olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Baş ağrısının nedeni kafa içi basıncının artışıdır. Basınç artışı kendisini papilla ödemi bulgularıyla gösterir. Ancak düşük basınç değerlerinde papilla ödemi görülmeyebilir. Bunun yanı sıra BH'da papilla görünümü vaskülitik olaylar nedeniyle papilla ödemine benzer görünümde olabilir. Bu etkenler BH'da BOS basıncındaki artışın fark edilememesine yol açabilir. Bizim serimizdeki parankimal MSS tutulumlu olguların 3'ünde, parankim dışı MSS tutulumlu olguların ise 5'inde papilla ödemi vardı. Bu nedenlerle baş ağrısı şikayeti ile başvuran BH'nda, özellikle papilla sınırları da silik ise NBH akla getirilmelidir. Aynı zamanda BH'nın ilk bulgusunun optik nörit olabileceği de unutulmamalıdır (14).

Parankimatöz MSS tutulumu görülen olgularda en sık olarak beyin sapı lezyonları görülürken bunu bazal gangliyon, serebral hemisferler ve spinal kord tutulumu takip eder (5-8). Çalışmamızdaki MRG ile parankimal MSS tutulumu saptanan olguların 6'ında beyin sapı, 4'ünde bazal gangliyon, 4'ünde ise serebral hemisfer lezyonu görülürken spinal kord tutulumu görülmedi. MRG'de parankimal MSS tutulumunda lezyonlar, düzgün konturlu, iyi sınırlı, T1 ağırlıklı serilerde parankime göre hafif hipointens veya izointens karakterde, T2 ağırlıklı serilerde ise hiperintens karakterde sinyal alanları olarak görülür (6-8). Olgularımızda saptanan bulgular söz konusu verilerle benzerlik gösterdi.

Parankimal MSS tutulumunda olguların yaklaşık %60'ında BOS'da artmış hücre varlığı izlenirken bizim olgularımızın tümünde artmış hücre ve protein düzeyi saptandı. Bunun yanı sıra diğer parametreler de hem normal değerlerin hem de parankim dışı MSS tutulumu gösteren olguların değerlerinin üzerinde saptandı. Parankim dışı MSS tutulumu olan olguların BOS parametrelerinden yalnızca basınç değerleri normal sınırların üzerinde saptandı. Olguların BOS incelemelerinde saptanan hücre tipi lenfosit ağırlıklı idi.

BH'nın en ciddi komplikasyonu nörolojik tutulumda mortalitedir. Ancak bizim olgularımızda tedavi ile bulgular düzeldi ve mortalite gelişmedi. Son zamanlarda NBH tedavisi ile ilgili yeni yaklaşımlar söz konusudur (15-18).

Sonuç olarak NBH nadir görülen ama ciddi prognoza sahip olduğu için dikkatli olunması ve genç yaşta inme, multipl skleroz, hareket hastalıkları, intrakraniyal hipertansiyon, intrakraniyal venöz tıkaçıcı hastalıklar ve diğer nörolojik sendromların ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir hastalıktır. NBH çok değişik bulgularla karşımıza çıkabilir. Bazen baş ağrısı nörolojik tutulumun tek bulgusu olabilir. Mortalite riski nedeniyle şüphelenilen olguların dikkatli nörolojik muayenesinin, MRG ve BOS incelemelerinin yapılması önemlidir. Gerektiğinde serebral anjiyografi ve periferik sinir tutulumunda EMG unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1284-1291.
2. Galetta SL. Vasculitis. In Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology. Eds. Miller NR, Newman NJ. 5th edition. Williams and Wilkins Baltimore 1998; 3: 3802-11.
3. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
4. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behcet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 192-204.
5. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain* 1999; 122: 2171-82.
6. Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behcet's syndrome. *Brain* 1999; 122: 2183-94.
7. Lee SH, Yoon PH, Park SJ, Kim DI. MRI findings in neuro-behcet's disease. *Clin Radiol* 2001; 56: 485-94.
8. Kocer N, Islak C, Siva A, et al. CNS involvement in neuro-Behcet syndrome: an MR study. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1015-24.
9. Morrissey SP, Miller DH, Hermaszewski R, et al. Magnetic resonance imaging of the central nervous system in Behcet's disease. *Eur Neurol* 1993; 33: 287-93.
10. Shakir RA, Sulaiman K, Kahn RA, Rudwan M. Neurological presentation of neuro-Behcet's syndrome: clinical categories. *Eur Neurol* 1990; 30: 249-53.
11. Wechsler B, Gerber S, Vidailhet M, Dormont D. Neurologic manifestations of Behcet's disease. *Ann Med Interne* 1999; 150:555-61.
12. Özdemir Ö. Behçet hastalığı, *MN Oftalmoloji*, 1994; 1: 256-60.
13. Miller RJ, Jubelt B. Infections of the nervous system. Merit's textbook of Neurology In: Rowland LP, ed. 9th ed. Williams and Wilkins Company, 1995: 128-9.
14. Aydın A, Karabudak Ö, Terekeci H, Yılmaz B, Erşanlı D. Bilateral optik nörit ile ortaya çıkan Behçet Hastalığı olgusu. *MN Oftalmoloji* 2009; 16: 65-7.
15. Pipitone N, Olivieri I, Padula A, D'angelo S, Nigro A, Zucoli G, Boiardi L, Salvarani C. Infliximab for the treatment of Neuro-Behçet's disease: a case series and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 2008; 59: 285-90.
16. Belzunegui J, López L, Paniagua I, Intxausti JJ, Maíz O. Efficacy of infliximab and adalimumab in the treatment of a patient with severe neuro-Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26: 133-4.
17. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci*. 2008; 272: 99-105.
18. Akman-Demir G, Tüzün E, Içöz S, Yeşilot N, Yentür SP, Kürtüncü M, Mutlu M, Saruhan-Direskeneli G. Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine*. 2008; 44: 373-6.