

Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum

Neurological Involvement in Behçet's Disease

Gülşen Akman-Demir

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Behçet hastalığının en korkulan organ tutulumlarından biri nörolojik tutulumdur. Ağırlıklı olarak merkezi sistemini etkileyen nörolojik tutulum en sık bir beyinsapı ensefaliti olarak karşımıza çıkan parenkimal MSS tutulumu şeklinde görülür; daha nadiren de dural sinüs trombozu görülür. Bu iki durumun aynı hastada görülmesi son derece nadirdir. Behçet hastalığında parenkimal nörolojik tutulum ağır sekel veya mortalite ile sonlanabileğinden prognozu olumsuz etkileyen organ tutulumlarından biridir. Buna karşın Behçet hastalığında dural sinüs trombozu parenkimal tutulumuna göre daha iyi prognozlu olduğu gibi, diğer nedenlere bağlı dural sinüs trombozlarına göre de daha iyi seyirlidir. Behçet hastalığının nörolojik tutulumunda randomize kontrollü tedavi çalışmaları mevcut değildir. Bununla beraber atak sırasında yüksek doz intravenöz steroid tedavisi ardından steroid dozunun yavaşça azaltılarak uzun süre sürdürülmesi ve beraberinde immunsupresif bir ajan başlanması yaygın kabul görmektedir. Tedavide en kritik noktalardan biri steroidin hızlı kesilmemesidir. Mevcut tedavi seçenekleri ile nörolojik tutulum prognozunun eski yıllara göre daha az kötü olduğu dikkati çekmektedir. (*Türkderm 2009; 43 Özel Sayı 2: 61-4*)

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, nörolojik tutulum, tedavi, prognoz

Summary

One of the most dreaded organ involvement in Behçet's disease is neurological involvement. The majority of the cases present with parenchymal CNS involvement characterized as a brainstem meningoencephalitis; a rarer presentation is dural sinus thrombosis. Both situations very rarely occur in the same patient. Since parenchymal neurological involvement in Behçet's disease is associated with severe sequelae or mortality, it is a poor prognostic organ involvement. In contrast, dural sinus thrombosis in Behçet's disease has a much better prognosis as compared to the parenchymal involvement, as well as dural sinus thromboses due to other etiologies. There are no randomized controlled treatment trials carried out in neuro-Behçet disease. Mostly accepted approach is to give high dose intravenous steroids at the attack, with a very slow tapering of steroid dose, and adding a long term immunosuppressant. One of the most critical points in neuro-Behçet treatment is not to stop steroids prematurely, and abruptly. It is notable that with the present treatment options, prognosis of neurological involvement in Behçet's disease is not as grave as it was in the previous years. (*Turkderm 2009; 43 Suppl 2: 61-4*)

Key Words: Behçet's disease, neurological involvement, treatment, prognosis

Giriş

Behçet hastalığı başta ağız ve genital mukoza, cilt ve gözleri etkileyen, multisistemik, yineleyici, inflamatuvar bir hastalıktır. İlk kez 1937 yılında İstanbul Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Profesör Dr. Hulusi Behçet tarafından 1924, 1930 ve 1936 yıllarında görmüş olduğu üç olgu dolayısı ile üçlü semptom komp-

leksi olarak tanımlanmış, ve uluslararası literatürde de Behçet hastalığı olarak anılmaya başlamıştır^{1,2}. Daha sonraki yıllarda Behçet hastalığında görülebilen diğer organ tutulumları da tanımlanmaya başlamıştır. Behçet hastalarında damar (özellikle venler ve pulmoner arterler), eklem, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi tutulumu oldukça iyi bilinmektedir. Buna karşın, karaciğer, böbrekler, kalp ve periferik sinirler ise Behçet hastalığı sırasında görece seyrek etkilenen organlardır³.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gülşen Akman-Demir, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye Tel.: +90 414 20 00/32580 Faks: +90 212 631 05 03 E-posta: akmandem@istanbul.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*



Behçet hastalığında nörolojik tutulum ilk kez 1941 yılında bir otopsi olgusunda bildirilmiştir⁴, ardından pek çok olgu bildiri-leri ve giderek geniş seriler yayınlanmıştır⁵⁻⁸. Genel Behçet hastalığı grubu içinde nörolojik tutulumun prevalansı için çelişkili oranlar bildirilmişse de, ülkemizden bildirilen geniş serilerde bu oran yaklaşık %5-%7 arasındadır^{6,9}. Bununla beraber, hastalar uzun süre izlendiğinde zaman içinde nörolojik tutulum oranı %13'lere kadar çıkabilmektedir¹⁰. Erkeklerde kadınlara oranla 3 ila 4 kat daha sık nörolojik tutulum gözlenmektedir⁵. Benzer bir gözlem damar tutulumu, gastrointestinal tutulum gibi ciddi organ tutulumlarında da bildirilmektedir.

Yukarıda da belirtildiği gibi nörolojik tutulum hemen daima merkezi sinir sistemine sınırlıdır. Az sayıda periferik sinir veya kas tutulumlu olgu bildirilmişse de bunlar büyük serilerde çok az bir oranı oluşturmaktadır; yeterince incelenmiş ve Behçet hastalığı ile periferik sinir sistemi tutulumu arasındaki nedensel ilişkinin sağlam bir biçimde ortaya konmuş olduğu olgu sayısı ise çok sınırlıdır^{11,12}. Behçet hastalığında MSS tutulumunu parenkimal MSS tutulumu ve dural sinüs trombozu olarak iki ana grupta ele almak mümkündür. Bu iki ana grup dışında daha nadir görülen sendromlar da vardır (optik nöropati, aseptik menenjit, nöro-psikiyatrik tutulum, serebral arteriyel tutulum).

Parenkimal MSS Tutulumu

Bu grupta başlıca beynin parenkimini ilgilendiren inflamasyonla karakterize bir meningoensefalit tablosu söz konusudur. En sık beyinsapı tutulumu görülür, daha geri planda ise hemisferik tutulum ve omurilik tutulumu görülür⁵. En sık karşımıza gelen tablo, günler içinde yerleşen bir beyin sapı sendromu şeklindedir. Muayenede sıklıkla ataksi, dizartri, hemiparezi ve iki yanlı piramidal bulgular saptanır. Genellikle nörolojik tutulumun öncesinde veya beraberinde sfinkter kusuru ve davranış değişikliği veya kognitif bozukluklar görülür, bu tip tutulumu "beyin sapı +" tipi olarak adlandırabiliriz. Beyin sapı tutulumuna rağmen, kranyal sinir tutulumları ve duysal belirtiler görece seyrek görülür. Daha az sıklıkla sınırlı bir beyin sapı lezyonu sonucunda izole hemiparezi veya kranyal sinir tutulumu ve çapraz hemiparezi görülebilir. Beyin sapı dışında omurilik tutulumu da tek başına veya daha sık olarak beyin sapı tutulumuyla veya kognitif bozuklukla birlikte görülebilir ('spinal +' tipi) ve bu durumda başlangıçtan itibaren daha ağır seyirli bir klinik tablo vardır¹³. Olguların yine az bir kısmında hemisferik tutulum ön planda olabilir, yaklaşık %10 olgu ise multipl skleroz (MS) benzeri bir klinik tabloyla karşımıza gelebilir. Bunların dışında, baş ağrısı gibi yakınmalarla yapılan nörolojik muayene sırasında tesadüfen bazı "kırıntı" nörolojik bulguların (örneğin, refleks asimetrisi, piramidal bulgular, vibrasyon süresinde kılma gibi) saptandığı hastalar mevcuttur. Bu hastalarda "sessiz" nörolojik tutulum bulunduğu söylenebilir. Bu tür nörolojik tutulumun klinik önemi tam olarak bilinmemekle birlikte, izlediğimiz en az 8 yıl takipli "sessiz" nörolojik tutulumlu olguların bu süre sonunda ciddi bir nörolojik özürülük gelişmediği gözlenmiştir¹⁴.

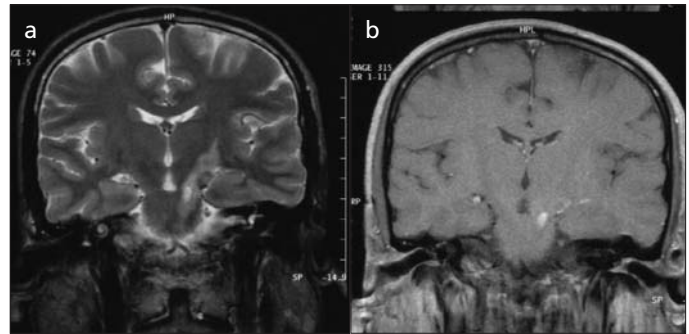
MSS tutulumunu araştırmak için seçilecek inceleme yöntemi, kranyal manyetik rezonans görüntülemidir (MRG). Bilgisayarlı tomografi (BT) parenkimal lezyonları göstermede çok duyarlı değildir. Karakteristik olarak beyin sapı veya bazal ganglionlardan diensefalik yapılarla uzanan T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens görülen, tek veya iki yanlı olabilen, hafif kitle etkisi göste-

rebilen, büyükçe bir lezyon görülür (Resim 1). Lezyonun genişliğine karşın içinde küçük bir odak veya odaklar halinde kontrast tutulumu dikkati çeker, yine lezyonun genişliği ile klinik bulguların oransızlığı dikkat çekicidir¹⁵. Tedaviyle lezyonun küçüldüğü ve dağınık milimetrik T2 hiperintensiteleri olarak kaldığı görülür. Geç dönemde özellikle tekrarlayan ataklardan sonra ve progresif olgularda belirgin beyinsapı atrofi gelişebilir^{15,16}. Spinal tutulumlu hastalarda ise spinal MRG incelemesinde tek veya birden fazla spinal seviyeyi kapsayan T2 hiperintensitesi veya omurilikte atrofi görülebilir. Az sayıda olguda ise, hemisferik ak madde içinde, bazen periventriküler olsa da daha çok ventriküllerden uzakta yerleşmiş multipl ak madde lezyonları görülebilir ve bu lezyonların multipl skleroz (MS) lezyonlarından ayırt edilmesi pratik olarak mümkün olmayabilir¹⁶. Parenkimal nöro-Behçet hastalığında beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi hem tutulumu doğrulamak, hem de tutulumun tipi ve ağırlığı hakkında bilgi vermek açısından çok yararlı bir inceleme yöntemidir. Parenkimal nörolojik tutulumunda olguların çoğunda BOS anormal bulunur. Bazen normal bulunabilirse de, genellikle hafif orta düzeyde lenfosit ve polimorfonükleer hücre artışı protein düzeyinde ılımlı bir artış gözlenir; şeker normaldir. Genellikle BOS'ta oligoklonal IgG bantları saptanmaz, ancak IgG indeksi artmış olabilir. İnflamatuvar nörolojik tutulumu desteklemesi dışında, anormal BOS bulguları daha kötü prognoza işaret eder⁵.

Klinik gidiş genellikle ataklar ve remisyonlar şeklinde olur ve atak sayısı arttıkça prognoz kötüleşir; bazı olgularda ikincil ilerleyici seyir ortaya çıkabilir. Daha seyrek olarak, özellikle omurilik tutulumlu hastalarda başlangıçtan itibaren sinsi ilerleyici bir gidiş görülebilir. Nöro-Behçet hastalarında kötü prognostik göstergeler arasında parenkimal MSS tutulumu, BOS'ta protein ve hücre artışı, yaygın lezyonlu tutulum (örn. 'beyin sapı +'), spinal tutulum, başlangıçta ataksi ve dizartrin ön planda olması, başlangıçtan itibaren progresif seyir ve atak sayısının iki veya üzerinde olması sayılabilir^{5,6}.

Dural Sinüs Trombozu

Behçet hastalığına bağlı nörolojik tutulumu bulunan olguların yaklaşık %20'sinde dural sinüs trombozuna bağlı intrakranyal hipertansiyon görülür⁵. Bu hastalarda derin venöz tromboz veya pulmoner arter anevrizması gibi diğer damarsal tutulumla-



Resim 1. Akut bir nöro-Behçet atağı sırasında kranyal MRG. 1a) koronal T2 ağırlıklı kesit, sağda pons orta kesiminden başlayıp mezensefalonu geçip diensefalona ve kapsüle inter-naya uzanan lezyonu gösteriyor; 1b) gadolinium injeksiyonu sonrası koronal T1 ağırlıklı kesitte lezyonun merkezinde küçük bir bölümün kontrast tuttuğu görülüyor

ra eğilim olabilir. Behçet hastalığına bağlı dural sinüs trombozu, genellikle diğer nedenlere bağlı dural sinüs trombozuna benzer bir klinik tablo göstermekle birlikte¹⁷ bazı farklılıklar da dikkati çekmektedir. Subakut başlangıçlı sıklıkla bulantı ve kusmanın eşlik ettiği, yatar pozisyonda artan şiddetli baş ağrısı vardır. Papilla ödeminin yanı sıra tek veya iki yanlı altıncı sinir felçleri görülebilir, ancak bunun dışında nörolojik muayene ve nöropsikolojik değerlendirme normaldir. Diğer nedenlere bağlı dural sinüs trombozlarının aksine, epileptik nöbet ve venöz kortikal enfarkt ve buna bağlı nörolojik defisit gelişmesi nadirdir¹⁸. Bir diğer ilginç nokta sinüs trombozu ile parenkimal nörolojik tutulumun aynı hastada görülme oranının çok düşük olmasıdır^{5,6}.

Kranyal MRG'de tıkalı dural sinüste akım fenomeni kaybı görülebilir, bunun dışında MRG genellikle normaldir¹⁵. MR venografi veya serebral anjiyografi tanıda yardımcıdır. BOS ise basınç yüksekliği dışında hemen daima normaldir. Özellikle MR venografide sinüs rekanalize görünüyorsa, tanıyı doğrulamak ve aseptik menenjit gibi daha nadir görülen diğer olasılıkları dışlamak için BOS incelemesi mutlaka yapılmalıdır. Behçet hastalığında dural sinüs trombozunun prognozu parenkimal tutulumuna göre çok iyidir.

Diğer Nadir Nörolojik Sendromlar

Nadiren MSS'nin arteriyel tutulumu görülebilir veya inme benzeri bir sendrom ya da intrakranyal anevrizmaya neden olabilir. Eski kaynak kitaplarda sıkça sözü edilen aseptik menenjit ise Behçet hastalığında çok seyrek görülen bir bulgudur. Diğer nadir sendromlar arasında optik nöropati yer alır. Behçet hastalığında görülen optik nöropatinin altında yatan mekanizmanın iskemik mi inflamatuvar mı olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte, seyir özellikleri daha çok rekürren inflamatuvar optik nöriti andırmaktadır¹⁹.

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda iki ana grup üzerinde durulmalıdır. İlk durumda hastanın Behçet hastalığı bilinmektedir ve nörolojik semptomlarla gelir. Bu durumda, Behçet hastalarının başka nedenlere bağlı nörolojik semptomlarının da olabileceği ve her nörolojik bulgunun nöro-Behçet hastalığına bağlanmaması gerektiği akıldan tutulmalıdır. MSS enfeksiyonları, özellikle immunsupresif tedavi almakta olan hastalarda akla gelmelidir. Ancak tipik beyin parenkim lezyonu tanıda yol gösterici olur. Ancak böyle bir lezyonun görülmediği hastalarda gerekli kültürlerle enfeksiyon tanısı dışlanmalıdır. Yine tipik lezyon dolayısı ile multipl sklerozdan kolayca ayırt edilebilir. Nadiren MR'da ak madde lezyon bulguları baskın olabilir, bu durumda ayırt etmek güç olabilir. Her ne kadar inme-benzeri tablolar nöro-Behçet hastalığında seyrek görülürse de Behçet hastalığının sık görüldüğü bölgelerde genç inme olgularında, bu olasılık da akıldan tutulmalıdır. Behçet hastasında metastatik veya primer MSS tümörü olabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır. Bunların dışında, vestibüler nöronitten şizofreniye kadar her tür nörolojik veya psikiyatrik hastalık Behçet hastalarında rastlantısal olarak ortaya çıkabilir. Nörolojik muayene, MRG, BOS, uyandırılmış potansiyeller, nöro-Behçet hastalığını dışlamaya yardımcı olur. Behçet hastalarında çıkan her nörolojik bulgunun nöro-Behçet anlamına gelmediği bir kez daha vurgulanmalıdır.

İkincisindeyse Behçet hastalığı tanısı olmayan bir hastanın nörolojik bir sorun için başvurusu sözkonusudur. Önceden Behçet hastalığı bilinmeyen bir olguda şu durumlarda tablonun altında nöro-Behçet yatabileceği akla gelmelidir: Hasta genç bir erkeğe, nörolojik tabloda motor-kognitif tutulum ağırlıktaysa, MRG'de beyin sapından veya bazal gangliyonlardan diencefalik yapılara uzanan T2 hiperintens lezyon saptanmışsa, BOS'da ılımlı protein artışı, normal şeker düzeyi ile lenfosit veya polimorflardan zengin pleositoz varsa. Bu durumda oral aftlar, genital ülserler ve deri lezyonları açısından sorgulama ve muayene ile uveit açısından göz muayenesi gerekir, ayrıca paterji testi yapılmalıdır. Nöro-Behçet hastalığı kuşkusuna ile incelenen her hastada beyin MRG, BOS incelemesi, nöropsikolojik testler yapılmalı, gereken durumlarda uyandırılmış potansiyel incelemeleri, MR venografi, spinal MRG, veya serebral anjiyografi yapılmalıdır.

Behçet Hastalığı ve Baş Ağrısı

Behçet hastalığında baş ağrısı nöroloji kliniğine başvuruların büyük bir çoğunluğunu oluşturur²². Olguların büyük bir çoğunluğunda primer baş ağrısı sendromları (başlıca, migren veya gerilim tipi baş ağrısı) mevcuttur^{22,23}. Bu ağrılar Behçet hastalığı ile nedensel ilişki göstermeseler de olguların küçük bir grubunda sistemik behçet alevlenmeleri ile (oral aftlar, genital ülserler veya uveit sırasında) mevcut primer baş ağrısı tetiklenebilir. Primer baş ağrılı olgular Behçet hastalığı olmayan diğer primer baş ağrılı gibi tedavi edilirler^{22,24}. Ancak, bazı hastalarda sistemik behçet hastalığı alevlenmelerinin, örneğin oral aftların, genital ülserlerin veya uveitin bu primer baş ağrılarını tetiklemesi söz konusu olabilir. İlginçtir ki, hastaların yaklaşık %5'i sadece sistemik Behçet hastalığı alevlenmeleri sırasında migrenöz baş ağrısı yaşamakta ve baş ağrılarını analjeziklerden çok bu sistemik Behçet alevlenmelerinin tedavisi ile düzeltilmektedir. Buna karşın gerek parenkimal nörolojik tutulumda, gerekse dural sinüs trombozunda, baş ağrısı oldukça sık rastlanan bir bulgudur^{5,6}. Ancak öykü özellikleri ve nörolojik muayene bulguları ile nöroradyoloji ve BOS incelemeleri bu hastaların kolayca tanınmasını sağlar.

Tedavi

Behçet hastalığının nörolojik tutulumunun tedavisine ilişkin kör ve kontrollü çalışmalar mevcut değildir²⁵. Bu nedenle daha çok deneyime dayalı tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır.

Parenkimal MSS Tutulumunda Tedavi

Akut atakta genel olarak 5 gün 1000 mg/gün intravenöz (İV) metilprednizolon, ardından 4 hafta haftada bir kez 1000 mg IV metilprednizolon verilir. Ayrıca haftalık dozlar arasına 32 mg/gün oral metilprednizolon da eklenir. Hasta birkaç ay 32 mg/gün dozunda izlendikten sonra, çok yavaş olarak 4-8 mg/gün dozuna inerek hasta bu bazal dozda tutulur. Alternatif bir yaklaşımla da 5-7 gün yüksek doz IV metilprednizolon verip yavaş oral azaltma olabilir. Önemli olan steroidleri ani kesmemektir, çünkü steroid dozu hızla azaltıldığında büyük oranda relaps görülür ve bu relapsların tedavisi ilkinde göre daha güç olabilir. Hastanın steroidden kurtulabilmesi için, özellikle kötü prognoz göstergeleri varsa veya bu ikinci nörolojik ataksa, immünsüpresan bir ajan eklenmelidir. Bu durumda ilk seçenek azatioprin (2,5mg/kg/gün). Ancak hasta azatioprini tolere edemezse 2 gr/g mikofenolat kullanılabilir. Daha ağır du-

rumlarda, ek olarak sistemik arteriyel tutulum varsa veya azatioprin altında atak geçirmiş olgularda siklofosamid (aylık 1 gram veya 700 mg/m² IV veya oral 2 mg/kg/g) uygulanabilir. Göz tutulumunda çok yaygın olarak kullanılan siklosporin nörolojik tutulumu kolaylaştırabileceğinden veya nörotoksik yan etkileri nedeni ile burada önerilmemektedir²⁶⁻²⁸. Ayrıca interferon alfa veya TNF inhibitörleri de yeni seçenekler olarak düşünülmelidir.

Dural Sinüs Trombozunda Tedavi

Dural sinüs trombozunda, oral antikoagülanların rolü halen tartışmalıdır ve aynı tartışma Behçet hastalığında görülen derin venöz tromboz için de söz konusudur^{29,30}. Burada bir yaklaşım oral veya intravenöz yüksek doz metilprednizolon ile aspirin kombinasyonu kullanımı olabilirken, bir diğer yaklaşım kısa süreli subkutan düşük molekül ağırlıklı heparinin de eklenmesidir. Bu durumda antikoagülan tedavi başlanmadan önce toraks BT incelemesiyle pulmoner anevrizma olasılığı dışlanmalıdır çünkü kanamalar ölümcül olabilir³¹. Uzun süreli antikoagülan kullanımı ve BOS şant uygulaması genellikle gerekmez. Çoğu zaman Azatioprin gibi bir immünsupresif eklenmesinde yarar vardır.

MSS'nin arteriyel tutulumunun görüldüğü nadir durumlarda yüksek doz IV metilprednizolon ve yukarıda tarif edildiği gibi yüksek doz IV siklofosamid verilebilir.

Seyir ve Prognoz

Parenkimal nörolojik tutulum behçet hastalığının en ciddi ve korkulan komplikasyonlarından biridir. Yeterli tedavi edilmediğinde tekrarlayan ataklar kısa sürede giderek daha ağır sekelere ve ciddi kognitif yıkımın da eşlik ettiği ağır bir birikici özürülülüğe yol açabilir. Kötü prognoz işaretleri araştırıldığında, beyinsapından diensefalona uzanan yaygın lezyonun bulunması ve ilk atak sırasındaki BOS bulgularının anormal olması uzun vadede kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Parenkim dışı tutulum ise parenkimal tutuluma göre anlamlı derecede daha iyi prognoz taşır⁵. Bu konuda yürütülmüş prospektif çalışmalar parenkimal nörolojik tutulumun 7 yıllık mortalitesinin %20'ler dolayında olduğunu düşündürmektedir²⁰. Ancak son yıllarda izlenen olguların daha iyi seyir gösterdiği dikkati çekmektedir¹⁹. Behçet hastalığında nörolojik tutulumun yeni yeni tanımlandığı 1960'lı yıllarda hastaların dörtte birinin tanı aldıktan sonraki ilk yıl içinde kaybedildikleri göz önüne alınırsa²¹ bu farklılık daha net anlaşılabilir. Daha iyi seyretme eğiliminin tedavideki gelişmeleri mi yansıttığı, yoksa genel olarak hastalık aktivitesinde bir düşüşü mü yansıttığı incelenmeye değer bir konudur.

Kaynaklar

- Behçet H: Über residivierende, aphtöse durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Derm Wschr* 1937;105:1152-7.
- Dilsen N: Behçet hastalığının tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:62-5.
- Inaba G: Behçet's disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans H (eds) *Handbook of clinical neurology*, vol.: 12. North Holland, Amsterdam 1989; pp 593-610.
- Berlin C: Behçet's syndrome with involvement of central nervous system. *Arch Derm Syph* 1944;49:227-33.
- Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B: Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122:2171-81.

- Siva A, Kantarci O, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, Kocer N, Yazici H: Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001;248:95-103.
- Al Fahad S, Al-Araji A: Neuro-Behçet's disease in Iraq: a study of 40 patients. *L Neurol Sci* 1999;170:105-11.
- Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P: Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain* 1999;122:2171-81.
- Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C, Yurdakul S, Bahar S, Aktin E: Neurologic involvement in Behçet's Syndrome. A prospective study. *Arch Neurol* 1989;46:265-9.
- Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H: The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine* 2003;82:60-76.
- Serdaroglu P: Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998;245:197-205.
- Namer IJ, Karabudak R, Zileli T, Ruacan S, Küçükali T, Kansu E: Peripheral nervous system involvement in Behçet's disease. *Eur Neurol* 1987;26:235-40.
- Yeşilot N, Mutlu M, Gungor O, Baykal B, Serdaroglu P, Akman-Demir G: Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behçet's disease. *Eur J Neurol* 2007;14:729-37.
- Yeşilot N, Shehu M, Oktem-Tanör O, Serdaroglu P, Akman-Demir G: Silent neurological involvement in Behçet's Disease. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:65-70.
- Akman-Demir G, Bahar S, Çoban O, Taşçı B, Serdaroglu P: Cranial MRI findings in Behçet's disease. *Neuroradiology* 2003;45:851-9.
- Coban O, Bahar S, Akman-Demir G, Serdaroglu P, Baykan-Kurt B, Tolun R, Yurdakul S, Yazici H: Masked assessment of MRI findings: is it possible to differentiate neuro-Behçet's disease from other CNS diseases? *Neuroradiology* 1999;41:255-60.
- Wechsler B, Vidailhet M, Piette JC, Bousser MG, Dell Isola B, Blétry O, Godeau P: Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *Neurology* 1992;42:614-8.
- Yeşilot N, Bahar S, Yılmazzer S, Mutlu M, Kürtüncü M, Tuncay R, Coban O, Akman-Demir G: Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease compared to those associated with other etiologies. *J Neurol* 2009;256:1134-42.
- Kürtüncü M, Tüzün E, Pehlivan M, Mutlu M, Serdaroglu P, Akman-Demir G: Clinical patterns and treatment effects on neuro-Behçet's disease. Analysis of 351 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:88.
- Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P, Gurvit H, Yurdakul S, Yazici H, Bahar S, Aktin E: Seven year follow up of neurological involvement Behçet's syndrome. *Arch Neurol* 1996;53:691-4.
- Wolf SM, Schotland DL, Phillips LL: Involvement of nervous system in Behçet's syndrome. *Arch Neurol* 1965;12:315-25.
- Aykutlu E, Baykan B, Akman-Demir G, Topçular B, Ertaş M: Headache in Behçet's disease. *Cephalalgia* 2006;26:180-6.
- Saip S, Siva A, Altıntaş A, Kıyat A, Seyahi E, Hamuryudan V, Yazici H: Headache 2005;45:911-9.
- Evans RW, Akman-Demir G: Behçet syndrome and headache. *Headache* 2004;44:102-4.
- Siva A, Fresko I: Behçet's Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2000; 2:435-8.
- Kato Y, Numaga J, Kato S, Kaburaki T, Kawashima H, Fujino Y: Central nervous system symptoms in a population of Behçet's disease patients with refractory uveitis treated with cyclosporine A. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:335-6.
- Kotter I, Gunaydin I, Batra M, Vonthein R, Stübiger N, Fierlbeck G, Melms A: CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications-results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol* 2006;25:482-6.
- Akman-Demir G, Ayrancı Ö, Kürtüncü M, Vanlı EN, Mutlu M, Tuğal-Tutkun İ: Cyclosporine for Behçet's uveitis: is it associated with an increased risk of neurological involvement? *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:84-90.
- Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V: The management of Behçet's syndrome: How are we doing? *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:145-7.
- Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V: Behçet's syndrome *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:53-7.
- Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tuzun H, Tuzuner N, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Yazici H: Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994;33:48-51.

