

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η παθολογία, διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behcet

Αλέξιος Λιοσάτος

Χειρουργός Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακός φοιτητής στη Νοσοκομειακή Οδοντιατρική ΑΠΘ, Εργαστήριο Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Μπεχτσέτ είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδης αγγειακή νόσος άγνωστης αιτιολογίας, που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες βλάβες στους βλεννογόνους (άφθες στο στόμα και τα γεννητικά όργανα), το δέρμα, τους οφθαλμούς, το καρδιαγγειακό, το μυοσκελετικό, το πεπτικό και το νευρικό σύστημα. Η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί σε όλες τις ηλικίες, αλλά συχνότερα μεταξύ 25-35 ετών. Στην αιτιοπαθογένεια της νόσου πιστεύεται ότι εμπλέκονται γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, καθώς και τροποποιημένη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Δεν υπάρχουν παθογνωμονικές εργαστηριακές εξετάσεις ή κλινικά ευρήματα για τη νόσο, συνεπώς η διάγνωση βασίζεται στην προσεκτική κλινική εξέταση και στον συνδυασμό κλινικών ευρημάτων, ενώ είναι σύνηθες η διάγνωση να καθυστερεί σημαντικά σε σχέση με την εμφάνιση του πρώτου συμπτώματος της νόσου. Η θεραπεία της νόσου βασίζεται σε τοπικά και συστηματικά κορτικοστεροειδή, ανοσοτροποποιητικά-ανοσοκατασταλτικά και άλλα φάρμακα, ανάλογα με τα συστήματα που έχουν προσβληθεί. Τα στοματικά έλκη είναι καθολικό εύρημα και συνήθως η πρώτη κλινική εκδήλωση του ABD, ενώ η οδοντιατρική φροντίδα και η καλή στοματική υγιεινή συμβάλλουν στη βελτίωση των συμπτωμάτων και στην πιο ήπια εκδήλωση του συνδρόμου. Βασισμένος στη δυνατότητα αναγνώρισης των ενδοστοματικών βλαβών και την τακτική παρακολούθηση του ασθενή, ο εκπαιδευμένος οδοντίατρος μπορεί να συμβάλει στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση της νόσου, προς όφελος της υγείας και της ποιότητας ζωής του ασθενή, δεδομένης της νοσηρότητας και της δυνητικής θνητότητας της νόσου. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παράθεση βασικών γνώσεων που αφορούν το σύνδρομο στη διεθνή βιβλιογραφία και να συμβάλει στην απαραίτητη εκπαίδευση του κλινικού οδοντίατρου σχετικά με το σύνδρομο αυτό.

Λέξεις ευρετηρίου: σύνδρομο Αδαμαντιάδη- Behcet

Α. Λιοσάτος. Η παθολογία, διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behcet. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(3): 484-506

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Μπεχτσέτ (Adamantides-Behcet disease-ABD) είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδης αγγειακή νόσος άγνωστης αιτιολογίας, που

μπορεί να βλάψει όλα σχεδόν τα συστήματα του ανθρώπινου σώματος [1-3]. Χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες βλάβες στους βλεννογόνους (άφθες στο στόμα και τα

γεννητικά όργανα), το δέρμα, τους οφθαλμούς, το καρδιαγγειακό, το μυοσκελετικό, το πεπτικό και το νευρικό σύστημα [2,4-8]. Οι επιπλοκές από το καρδιαγγειακό, νευρικό και πεπτικό σύστημα μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή ασθένεια, ακόμα και τον θάνατο, ενώ οι οφθαλμικές βλάβες μπορούν να οδηγήσουν σε τύφλωση [2,3].

Το ABD εντάσσεται στα αυτοφλεγμονώδη και όχι στα αυτοάνοσα νοσήματα, αν και η παθοφυσιολογία του μοιράζεται κοινά στοιχεία και με τις δυο κατηγορίες [2,8,9].

Το σύνδρομο περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Έλληνα οφθαλμίατρο **Βενέδικτο Αδαμαντιάδη**, που περιέγραψε νόσο με υποτροπιάζουσα ιριδίτιδα, άφθες ενδοστοματικά και στα γεννητικά όργανα και αρθρίτιδα το 1930 [10].

Ο Τούρκος δερματολόγος **Χουλουσί Μπεχτσέτ** ολοκλήρωσε την περιγραφή του συνδρόμου με την τριάδα συμπτωμάτων: άφθες στο στόμα και στα γεννητικά όργανα και ραγοειδίτιδα οφθαλμών το 1937 [10,11]. Ωστόσο στη διεθνή βιβλιογραφία το σύνδρομο απαντάται συχνότερα ως νόσος ή σύνδρομο Μπεχτσέτ [12].

Η μετάδοση της νόσου μπορεί να είναι μόνο κάθετη (από τη μητέρα προς το έμβρυο), συνεπώς η νόσος δεν είναι μεταδοτική [4].

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η νόσος απαντάται σε όλο τον πλανήτη, αλλά συχνότερα στην Άπω και

Μέση Ανατολή και τις Μεσογειακές χώρες [1,13]. Για παράδειγμα ο επιπολασμός της νόσου στον ενήλικο ιαπωνικό πληθυσμό υπολογίζεται περίπου 30 φορές υψηλότερος από αυτόν των ΗΠΑ και της Ευρώπης, με τον εκτιμώμενο συνολικό αριθμό ασθενών στην Ιαπωνία να φτάνει τις 16.300 και 925 νέες περιπτώσεις να προστίθενται κάθε χρόνο [14].

Τις χώρες της Άπω-Μέσης Ανατολής και τις Μεσογειακές χώρες διέσχισε ο αρχαίος «Δρόμος του Μεταξιού» και εικάζεται ότι σε αυτή τη διαδρομή διαδόθηκαν από εμπόρους και νομαδικά φύλα γονίδια που σχετίζονται με προδιάθεση στην εμφάνιση της νόσου, όπως το γονίδιο του αντιγόνου ιστοσυμβατότητας HLA-B51 [3]. Στις χώρες του «Δρόμου του Μεταξιού», ο επιπολασμός είναι 1-10 ανά 10,000 κατοίκους, ενώ στη Ν.Αμερική και το Ηνωμένο Βασίλειο υπολογίζεται μόλις σε 1-2 ανά 1,000,000 [15].

Το ABD προσβάλλει ανθρώπους όλων των ηλικιών, αλλά συχνότερα εκδηλώνεται σε ηλικίες μεταξύ 25-35 ετών [1,3]. Απαντάται σπάνια σε παιδική ηλικία και μετά τα 50 έτη, ενώ σε άντρες ηλικίας κάτω των 25 ετών εκδηλώνεται με βαρύτερη μορφή [6,16]. Η θνησιμότητα είναι μεγαλύτερη για τους άντρες [1], ενώ οι άνδρες και οι νεότεροι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπών [2].

Ας αναφερθεί ότι η υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα συγκριτικά απαντάται πολύ συχνότερα, στο 20% του πληθυσμού, ενώ στα παιδιά μπορεί να φτάσει το 39% [17-20].

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Πιστεύεται ότι στην αιτιοπαθογένεια της νόσου εμπλέκονται γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, καθώς και τροποποιημένη απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος [4,21].

Γενετικοί παράγοντες

Η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού στους ασθενείς με ABD φτάνει σε κάποιες χώρες μέχρι το 18.2%, κάτι που δείχνει ότι ο γενετικός παράγοντας πιθανά παίζει ρόλο στην αιτιοπαθογένεση του ABD [3].

Το αντιγόνο HLA-B51 εντοπίζεται στο 20% περίπου των υγιών ανθρώπων και στο 50-80% των ασθενών με ABD [5,6,22]. Άλλοι γενετικοί προδιαθεσιακοί παράγοντες που διερευνώνται είναι αλληλόμορφα γονίδια του παράγοντα TNF, και των πρωτεϊνών Ταρκα και MICA. Οι πρωτεΐνες MICA μάλιστα φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην αντιγονο-παρουσιαστική λειτουργία στους βλεννογόνους [3,4,23].

Τα γονίδια που ευθύνονται για προδιάθεση σε εκδήλωση ABD γενικότερα θεωρείται ότι εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 6, μεταξύ της περιοχής των γονιδίων του TNF και του HLA-B και HLA-C [23,24].

Μικροβιακοί παράγοντες - Ιογενείς παράγοντες

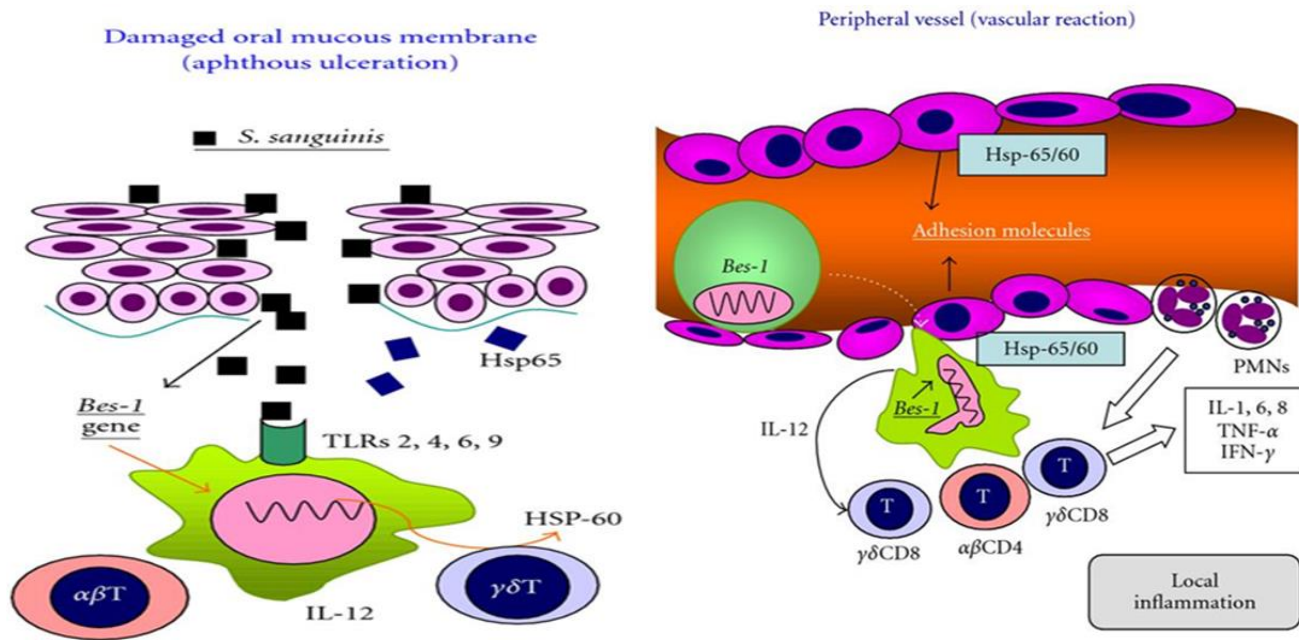
Η έρευνα του ABD δείχνει πιθανό ρόλο κατά την οδοντιατρική θεραπεία ή αντιγόνων, ιδιαίτερα μικροοργανισμών όπως του ιού του έρπη ή στρεπτόκοκκων στην παθογένεση της νόσου [8,25,26].

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς εμφανίζουν επιβραδυνόμενου τύπου υπερευαισθησία απέναντι σε στρεπτοκόκκους, ενώ οι τίτλοι αντισωμάτων του ορού απέναντι σε στρεπτόκοκκους βρέθηκαν αυξημένοι σε ασθενείς με ABD [27-31], το δε ποσοστό των στρεπτόκοκκων (όπως *S. Sanguinis*, *S. Mitis*, *S. mutans* κλπ) στη μικροβιακή χλωρίδα ασθενών με ABD βρέθηκε σημαντικά αυξημένο [5,29,32-34].

Η κακή στοματική υγιεινή, η περιοδοντίτιδα, η παρουσία χρόνιας αμυγδαλίτιδας ανευρίσκονται συχνά σε στόματα ασθενών με ABD, όπως και αυξημένα ποσοστά τερηδοσιμμένων δοντιών. Αυτά ενισχύουν την πιθανότητα ρόλου των μικροβίων ως πιθανούς εξωγενείς εκλυτικούς παράγοντες [8, 27-29]. Έχει επίσης διαπιστωθεί από έρευνες πως αποκαθιστώντας την ισορροπία της μικροβιακής χλωρίδας με την οδοντιατρική φροντίδα και τη βελτίωση της στοματικής υγιεινής αυξήθηκε και η επούλωση των στοματικών ελκών [35,36]. Άλλωστε το DNA του ιού του απλού έρπη (HSV-1) ανιχνεύτηκε στο σάλιο του 43% των ασθενών με ABD και μόνο στο 14% των υγιών πληθυσμών. Στους ασθενείς με ABD και εκδηλώσεις από το νευρολογικό σύστημα παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα T-λεμφοκυττάρων και αντισωμάτων ενάντια στον ιό του έρπη [37-39].

Τροποποιήσεις του ανοσιακού μηχανισμού

Σε ασθενείς με ABD παρατηρούνται μια σειρά τροποποιήσεων του ανοσιακού μηχανισμού. Μεταξύ άλλων ρόλο φαίνεται



Εικόνες 1, 2. Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης αφθών μέσω αλληλεπίδρασης ιών και βακτηρίων, πρωτεϊνών και κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος [5].

ότι παίζει η ομοιότητα τμημάτων των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (HSPs) με πρωτεΐνες ιών και βακτηρίων. Οι HSPs είναι μόρια που παράγονται από τα κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες καταστάσεις κυτταρικού stress [40]. Τα τμήματά τους όμως που συνδέονται με τα επιφανειακά αντιγόνα των T-λεμφοκυττάρων μοιάζουν και με τμήματα πρωτεϊνών ιών και βακτηρίων όπως οι HSV, είδη στρεπτόκοκκων και mycobacteria. Έτσι μπορεί να προκληθεί τροποποιημένη απόκριση των λεμφοκυττάρων και άρα του ανοσιακού μηχανισμού, συμβάλλοντας στην εκδήλωση των βλαβών [41-45].

Οι Διαμεμβρανικοί Υποδοχείς της ομάδας των TLR (που σχετίζονται με την αναγνώριση συστατικών από βακτήρια, ιούς, μύκητες κλπ) συγκεκριμένων αντιγονο-παρουσιαστικών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα) εμφανίζονται υπερνεργο-

ποιημένοι. Φαίνεται ότι αλληλεπιδρούν με αντιγόνα-μόρια μικροβίων όπως οι πρωτεΐνες του γονιδίου Bes-1, οι Hsp-60 και Hsp-65, τροποποιώντας την ανοσιακή απάντηση. (Εικόνες 1,2) [5]

Οι ουδετεροφιλικές λειτουργίες της χημειοταξίας και φαγοκυττάρωσης είναι αυξημένες στους ασθενείς με ABD [46,47], ενώ τα μονοκύτταρα παρουσιάζουν υπερπαραγωγή TNF- α , IL-6, and IL-8 [4]. Οι βλάβες του συνδρόμου, ιδιαίτερα αυτές των βλεννογόνων, είναι διηθημένες από περιαγγειακά μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα, κάτι που χαρακτηρίζει τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου [5,30,48]. Οι τιμές των IL-1, IL-8 and TNF- α ανευρίσκονται αυξημένες στον ορό των ασθενών. Στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών ανευρίσκεται αυξημένη η IL-6 ενώ ασθενείς με εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς παράγουν αυξημένα επίπεδα IL-2 από τα

CD4+ κύτταρα [49,50]. Παρατηρούνται ανοσοσυμπλέγματα που δημιουργούνται μέσω της λειτουργίας T-λεμφοκυττάρων και πλασμοκυττάρων και σχετίζονται με τις βλάβες επί ABD, προσδίδοντας χαρακτηριστικά ενεργοποίησης αυτοάνοσων μηχανισμών [4,20]. Έχει παρατηρηθεί δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και παρουσία αντικαρδιολιπιδικών αντισωμάτων που σχετίζονται με τα φαινόμενα αγγειίτιδας και θρομβώσεων [1,2,4,51-53].

Τέλος το stress και η κατάθλιψη επηρεάζουν αρνητικά τους μηχανισμούς ομοιόστασης, άμυνας κι επούλωσης των βλαβών. Άλλωστε μπορεί επιπλέον να οδηγήσουν σε παραμέληση της στοματικής υγιεινής, σε κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ, που παίζουν επιπλέον επιβαρυντικό ρόλο στην εκδήλωση, εξέλιξη και συχνότητα υποτροπών της νόσου [8,54].

Έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι συγκεκριμένα αντιγόνα, πιθανά μικροβιακής προέλευσης, σε ένα γενετικά ευαίσθητο άτομο υποβάλλονται σε φαγοκυττάρωση και αντιγονοπαρουσίαση, ενεργοποιούν τα αμυντικά κύτταρα του οργανισμού και την παραγωγή κυτοκινών μέσα από μια αντίδραση καταρράκτη, προκαλούν αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και συγκέντρωση των αμυντικών κυττάρων, προκαλώντας την εκδήλωση των βλαβών του συνδρόμου [3,55,56].

Έχει διατυπωθεί επίσης η θεωρία ότι η παθογένεση του ABD σχετίζεται με τη δράση παραγόντων και την πρόκληση από τη σύνδεση μεταξύ αντιγόνων αυτών των

παραγόντων και αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων αντίδρασης υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου (τύπου IV), διαμεσολαβούμενης από την ιντερλευκίνηIL-12 [4,7].

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η πρώτη εκδήλωση της νόσου συνήθως είναι οι ενδοστοματικές άφθες και στην εξέλιξή της μπορεί να εμφανιστούν υποτροπιάζουσες βλάβες στους βλεννογόνους (άφθες στο στόμα και τα γεννητικά όργανα), το δέρμα, τους οφθαλμούς, το καρδιαγγειακό, το μυοσκελετικό, το πεπτικό και το νευρικό σύστημα [8].

Το 2008, δημοσιεύτηκαν τα δεδομένα 2488 ασθενών με ABD σε 27 χώρες. Το 98.1% των ασθενών είχε εκδηλώσει στοματικές άφθες, 76,9% άφθες στα γεννητικά όργανα, 71,9% δερματικές εκδηλώσεις, οφθαλμικές βλάβες το 53.7%, συμπτώματα από τις αρθρώσεις το 50,5%, από το νευρικό σύστημα 15,3%, βλάβες των αγγείων (όπως εν τω βάθει φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση, επιφανειακή φλεβίτιδα ή ανευρύσματα) 18.2%, γαστρεντερικές εκδηλώσεις 6,3%. Επιπλοκές από την καρδιά ή τους πνεύμονες εκδήλωσε ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών [7,57]. Πιο αναλυτικά:

Εκδηλώσεις της νόσου από τους βλεννογόνους

Οι ενδοστοματικές άφθες είναι το πιο κοινό εόρημα, πανομοιότυπες με αυτές που εμφανίζονται σε άλλες ασθένειες αλλά και στο 25% του υγιούς πληθυσμού: σαφώς περιγεγραμμένα έλκη στρόγγυλου ή οβάλ

σχήματος, με κιτρινωπή-γκριζολευκωπή νεκρωτική βάση και περιβαλλόμενα από ερυθματώδη άλω. Εμφανίζονται είτε μεμονωμένες είτε 2 ή περισσότερες ταυτόχρονα, συνήθως διαμέτρου 1 χιλ. έως 2 εκ, που υποχωρούν μετά από 1-2 εβδομάδες, αλλά με τάση να υποτροπιάζουν. Εντοπίζονται με σειρά συχνότητας στα χείλη, τις παρειές, τη γλώσσα, τα ούλα, την υπερώα, τις αμυγδαλές και τον φάρυγγα (εικόνα 3) [7,20,21,28,57-59,60].



Εικόνα 3. Άφθες στο κάτω χείλος [28].

Τα έλκη στα γεννητικά όργανα είναι συνήθως μεγαλύτερα (>1 εκ), επουλώνονται πιο αργά. Είναι δυνατό επίσης να παρατηρηθούν άφθες περιπρωκτικά και στον επιπεφυκότα. Πέρα από άφθες μπορεί να παρατηρηθούν στους βλεννογόνους άλλα έλκη, διαβρώσεις, ερύθημα, πορφύρα και αιμορραγικές βλάβες [21,57,61].

Δερματικές εκδηλώσεις

Οι πιο κλασικές, συνήθεις και υποτροπιάζουσες βλάβες είναι η ψευδοθυλακίτιδα και η βλάβη τύπου οζώδους

ερυθήματος. Η ψευδοθυλακίτιδα είναι μια αγγειίτιδα που χαρακτηρίζεται από φλύκταινες που περιβάλλονται από ερυθματώδη άλω και μοιάζει με τη νεανική ακμή. Η βλάβη τύπου οζώδους ερυθθήματος χαρακτηρίζεται από επώδυνα υποδόρια ερυθματώδη πολλαπλά οζίδια [21,57,62].

Άλλες σπάνιες δερματικές εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν δερματικές άφθες, το σκληρό ερύθημα, την κυτταρίτιδα του Μπεχτσέτ, το γαγγραινώδες πυόδερμα και την πυώδη δερματίτιδα [57].

Οφθαλμικές βλάβες

Οι οφθαλμικές βλάβες σε ασθενείς με ABD εμφανίζονται συνήθως 3 έως 4 χρόνια μετά την εμφάνιση στοματικών και γεννητικών βλαβών [3]. Οι πιο χαρακτηριστικές εκδηλώσεις του οφθαλμικού ABD είναι η ιριδοκυκλίτιδα (πρόσθια ραγοειδίτιδα), η αγγειίτιδα του πρόσθιου τμήματος του οφθαλμού και αμφιβληστροειδοπάθεια του οπίσθιου τμήματος [3].

Επίσης είναι δυνατό να εμφανιστούν επισκληρίτιδα, σκληρίτιδα, κερατοειδίτιδα, ατροφία του αμφιβληστροειδή, διάφορα είδη αγγειίτιδας κι αιμορραγιών του οπίσθιου τμήματος, καταρράκτης, γλαύκωμα, οπτική ατροφία, μόνιμες βλάβες στην ωχρή κηλίδα, παροδικές παραλύσεις της 6ης κι 7ης εγκεφαλικής συζυγίας, κεντρικά οφθαλμικά σκοτώματα, οπτική θηλίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής [3,63-66]. Αυτές οι βλάβες μπορούν να εξελιχθούν σε αγγειακές νεκρώσεις, μεγάλη απώλεια όρασης, ακόμα

και τύφλωση [8,57]. Σε μια ιαπωνική έρευνα, το 50% των ασθενών με οφθαλμικά συμπτώματα παρουσίαζε οπτική οξύτητα μικρότερη από 20/200, αν και αυτά τα ποσοστά σε άλλες έρευνες και άλλες χώρες πέφτουν μέχρι το 9% [3,67].

Μυοσκελετικές εκδηλώσεις

Η πιο συνήθης μυοσκελετική εκδήλωση είναι η αρθραλγία κι έπειτα η αρθρίτιδα (συνήθως μη διαβρωτική), που εκδηλώνεται συνήθως ως μονοαρθρίτιδα ή ολιγοαρθρίτιδα (σπάνια ως πολυαρθρίτιδα) και προσβάλλει συχνότερα τις αρθρώσεις του γόνατος, του αστραγάλου και του καρπού [57, 68-70].

Στην πλειοψηφία των ασθενών η αρθρίτιδα διαρκεί λιγότερο από 2 εβδομάδες, ενώ υποτροπές παρατηρούνται 10% των ασθενών. Είναι δυνατό ωστόσο να διαρκέσουν χρόνια ή να εκδηλωθούν με τη μορφή σοβαρών διαβρωτικών μορφών αρθρίτιδας [2,71-74].

Επιπλοκές του νευρικού συστήματος σε ασθενείς με ABD

Παρουσιάζονται στο 5% των ασθενών με ABD, και στο 75-80% αυτών εκδηλώνεται με εμπλοκή του ΚΝΣ [75]. Η κλασική εκδήλωση από το ΚΝΣ είναι η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα. Μπορεί να εκδηλωθούν επίσης πονοκέφαλοι, επιληπτικές κρίσεις, καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση, αφασία, ημιπληγία, ημιανοψία, άνοια, αλλαγές προσωπικότητας, πολλαπλή μονονευρίτιδα και διάφορες δυσλειτουργίες

του εγκεφάλου, της παρεγκεφαλίδας, των κρανιακών νεύρων και του νωτιαίου μυελού [57, 76-78]. Οι νευρολογικές επιπλοκές οδηγούν σε θνησιμότητα άνω του 50% των νοσούντων, ενώ με θεραπεία η θνητότητα της νόσου περιορίζεται στο 5-10% [79].

Εκδηλώσεις από το πεπτικό σύστημα

Έλκη στον γαστρεντερικό σωλήνα, συνήθως στην περιοχή τυφλού και τελικού ελεού, αλλά και στο παχύ έντερο, με συμπτώματα όπως αιμορραγίες, απόφραξη και διατρήσεις ελκών, κοιλιακός πόνος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, αιματοχεσία, οξεία κοιλία λόγω διάτρησης έλκους, αλλά και οπισθοστερνικός πόνος, δυσφαγία, αιματέμεση, γαστρίτιδα, ανάλογα με την εντόπιση των βλαβών κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα [57,80]. Οι ασθενείς με BD και έλκη στον στοματοφάρυγγα και τον οισοφάγο μπορεί να αναπτύξουν σοβαρές ουλές που μπορεί να οδηγήσουν σε στοματοφαρυγγική στένωση, με προβλήματα στην κατάποση και την αναπνοή [8,60].

Άλλες

Μπορεί επίσης να παρουσιαστούν αγγειίτιδες όλων των αγγείων, θρομβώσεις και ανευρύσματα, να εκδηλωθούν πνευμονική αγγειίτιδα, στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή και περικαρδίτιδα, οιδηματώδης αλλά μη επώδυνη Επιδιδυμίτιδα και επώδυνη ορχίτιδα [57,81]. Τέλος, η αμυλοείδωση είναι ασυνήθιστη αλλά πολύ σοβαρή επιπλοκή και

μπορεί να προκαλέσει σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια [82].

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Καθυστέρηση στη διάγνωση, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ABD με νευρολογικές εκδηλώσεις, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα [3,83]. Στην ενεργή φάση της νόσου ανευρίσκονται εργαστηριακά ευρήματα μη ειδικά, όπως αυξημένα επίπεδα CRP, ΤΚΕ, συστατικά του συμπληρώματος (C3, C4, και C9) ακαι ανοσοσφαιρίνες (IgG, IgA, και IgM), αλλά δεν μπορούν να αξιοποιηθούν για τη διάγνωση [21]. Εφόσον δεν υπάρχουν ειδικά παθολογικά εργαστηριακά τεστ και βιοδείκτες και η διάγνωση βασίζεται στην προσεκτική κλινική εξέταση [84,85]. Στο ABD λείπουν επίσης παθολογικά κλινικά χαρακτηριστικά [2,86,87].

Η διάγνωση του ABD βασίζεται σε έναν αστερισμό πρωτεύοντων και δευτερευόντων κλινικών ευρημάτων που μπορεί να εκδηλωθούν ταυτόχρονα ή σε διαφορετικούς χρόνους. Ιστορικά, το ABD χαρακτηρίζεται από την τριάδα ελκών (αφθών) του στόματος και των γεννητικών οργάνων, οφθαλμικών και δερματικών βλαβών, όπως εξάνθημα τύπου οζώδους ερυθρήματος και ακμής [88,89]. Συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της νόσου ενδέχεται να μην εκδηλωθούν ταυτόχρονα, καθιστώντας έτσι ακόμη πιο δύσκολη τη διάγνωση του ABD. Κατά συνέπεια, μπορεί να χρειαστεί ένα μεγάλο χρονικό διάστημα πριν από την εμφάνιση οποιωνδήποτε χαρακτηριστικών κλινικών χαρακτηριστικών που θα επέτρεπαν

μια οριστική διάγνωση [90-92]. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο δια της εις άτοπον απαγωγής και με βάση τα διεθνή κριτήρια για την ταξινόμηση της νόσου ως ABD [1].

Παλιότερα εφαρμόζονταν για τη διάγνωση τα κριτήρια των Mason-Barnes, που περιελάμβαναν 3 μείζονα ή 2 μείζονα και 2 ελάσσονα κριτήρια για τη διάγνωση πλήρους ABD. Τα μείζονα ήταν οι άφθες στην παρειά, θρομβοφλεβίτιδα, βλάβες στο γαστρεντερικό, το δέρμα και τους οφθαλμούς. Ενδοστοματικές άφθες και 1 ακόμα κριτήριο έδιναν διάγνωση ατελούς/μερικού ABD [93].

Σήμερα εφαρμόζονται 3 συστήματα κριτηρίων για την ταξινόμηση μιας νόσου ως σύνδρομο ABD, το ιαπωνικό (της Ιαπωνικής Επιτροπής για την έρευνα της νόσου Behcet), το σύστημα της ISG (της Διεθνούς Ομάδας Μελέτης για τη νόσο Behcet) και τα ICBD (Διεθνή Κριτήρια για τη νόσο Behcet) [85]. Περισσότερο εφαρμόζονται τα κριτήρια του ISG και τα ICBD, με τα τελευταία να θεωρούνται πιο ευαίσθητα [2,85,86,87].

Με βάση τα ιαπωνικά κριτήρια το ABD ταξινομείται σε πλήρη, ατελή, ύποπτο και πιθανό τύπο ABD. Ο πλήρης τύπος διαγιγνώσκεται με την παρουσία και των τεσσάρων κυρίων κριτηρίων, δηλαδή στοματική, δερματική, οφθαλμική ή γεννητική εκδήλωση της νόσου. Ο ατελής τύπος μπορεί να διαγνωστεί με βάση τα προαναφερθέντα τέσσερα κύρια κριτήρια, ή με βάση την οφθαλμική εμπλοκή συν ένα από τα άλλα τρία κύρια κριτήρια [3].

Τα διαγνωστικά κριτήρια του ISG είναι υποτροπιάζουσες στοματικές άφθες, με

Πίνακας 1. Πίνακας ταξινόμησης μιας νόσου ως ABD, ανάλογα με τα συστήματα κριτηρίων που εφαρμόζονται σήμερα

	Ιαπωνικά κριτήρια	ISG	ICBD
Στοματικές άφθες	+	Απαραίτητο εύρημα	2 πόντοι
Άφθες στα γεννητικά όργανα	+	+	2 π.
Δερματικές βλάβες	+	+	1 π.
Ραγοειδίτιδα	+	+	2 π.
Τεστ παθέργειας	-	+	1 π.
Νευρολογικές βλάβες	-	-	1 π.
Αγγειακές εκδηλώσεις	-	-	1 π.

Απαιτούνται για τη διάγνωση του συνδρόμου με βάση τα:

Ιαπωνικά κριτήρια: 4 μείζονα για διάγνωση πλήρους συνδρόμου και 3 μείζονα κριτήρια ή ραγοειδίτιδα + 1 ακόμα μείζον κριτήριο για διάγνωση ατελούς συνδρόμου

ISG: ενδοστοματικές άφθες + 2/4 ακόμα κλινικά ευρήματα

ICBD: 4 ή περισσότεροι πόντοι.

τουλάχιστον 3 επεισόδια σε 12 μήνες + 2 από τα επόμενα κριτήρια: υποτροπιάζουσες άφθες των γεννητικών οργάνων, οφθαλμικές βλάβες (ραγοειδίτιδα ή αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδή), δερματικές βλάβες (τύπου οζώδους ερυθρήματος, ακμής, βλατιδο-

φλυκταινώδεις βλάβες ή ψευδοθυλακίτιδα), θετικό τεστ παθέργειας 24-48 ώρες μετά τη διενέργειά του) [3,62,94,95].

Για τα νέα διεθνή κριτήρια για την ταξινόμηση της νόσου ως ABD (ICBD), οι

οφθαλμικές βλάβες και οι άφθες στη στοματική κοιλότητα και τα γεννητικά όργανα προσθέτουν από δυο πόντους, ενώ οι δερματικές βλάβες, οι εκδηλώσεις από το ΚΝΣ και τα αγγεία 1 πόντο, όπως και το θετικό τεστ παθέρειας. Ένα σκορ ≥ 4 πόντους ταξινομείται ως ABD [87] (Πίνακας 1).

Το Τεστ παθέρειας συνεπάγεται την λογική εισαγωγή μιας αποστειρωμένης βελόνας 20 έως 22 gauge στο αγγειακό δέρμα σε βάθος 5 mm. Το τεστ θεωρείται θετικό εάν αναπτυχθεί ερυθρηματώδης βλατίδα >2 χιλ στο σημείο δοκιμής μετά από 48 ώρες και και η θετικότητα αποτελεί ισχυρή ένδειξη παρουσίας της νόσου, αν και ποσοστό θετικότητας μειώνεται 5 χρόνια μετά την έναρξη της νόσου [5,7,62,96,97].

Όπως προτείνεται από τα κριτήρια, αυτή η δοκιμή δεν είναι θετική σε κάθε ασθενή με BD. Μελέτες διαπίστωσαν υψηλότερο ποσοστό θετικής δοκιμασίας για παθήσεις σε ασθενείς με BD όταν η βελόνα βυθίστηκε για πρώτη φορά στο σάλιο του ασθενούς, η πλειονότητα των οποίων περιείχε είδη στρεπτόκοκκων, παρά με φυσιολογικό ορό. Αυτό το εύρημα σχετίστηκε με αντίδραση υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου απέναντι σε στρεπτοκοκκικά είδη [5,7].

ΣΧΕΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕ ΑΛΛΑ ΑΦΘΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Γενικά, υπάρχει ανάγκη διαφοροδιάγνωσης από άλλα αφθώδη νοσήματα, κυρίως από την Υποτροπιάζουσα Αφθώδη Στοματίτιδα (ΥΑΣ) [62].

Παραμένει άγνωστο αν το ABD μοιράζεται κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς την υποτροπιάζουσα αφθώδη στοματίτιδα (ΥΑΣ), της οποίας ο επιπολασμός στον γενικό πληθυσμό ποικίλλει μεταξύ 5 και 60% [98].

Από αυτά που είναι γνωστά, όπως και στο ABD, έτσι και στην ΥΑΣ έχει συσχετιστεί με αρκετά αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, μεταξύ των οποίων το HLA-B51 που σχετίζεται και με το ABD, αλλά και με τα HLA-A2, HLA-B5, HLA-B12, HLA-B44, HLA-B52 κ.ά [99]. Και στην ΥΑΣ φαίνεται να παίζει ρόλο η γενετική προδιάθεση, καθώς όταν και οι δυο γονείς την εκδηλώνουν, η πιθανότητα να την εκδηλώσει και το παιδί είναι 90%, ενώ όταν κανένας γονιός δεν την εκδηλώνει, η πιθανότητα να την εκδηλώσει το παιδί είναι μόνο 20% [100]. Η ΥΑΣ επίσης έχει συσχετιστεί με τα T-λεμφοκύτταρα, τον TNF- α [101,102], τις πρωτεΐνες θερμικού σοκ HSP-65 και HSP-60 και με τροποποιήσεις του ανοσοποιητικού που σχετίζονται με αντισώματα ή τις (IL)-1 β , IL-2, and IL-6 [100,103-105].

Οι άφθες τύπου ΥΑΣ μπορεί να συνδυάζονται με συστηματικά νοσήματα, όπως κοιλιοκάκη, νόσος του Crohn και ελκώδης κολίτιδα, ανεπάρκεια βιταμίνης B12, σιδηροπενική αναιμία, HIV / AIDS, κυκλική ουδετεροπενία, συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος και φυσικά ABD [20,106,107].

Οι άφθες της ΥΑΣ μοιάζουν με αυτές του ABD, απλά στο ABD υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μεγάλων αφθών. Αν ένας ασθενής με διεγνωσμένη ΥΑΣ παρουσιάσει επιδείνωση της νόσου μετά την

τρίτη δεκαετία ζωής του, θα έπρεπε να διερευνηθεί η πιθανότητα ύπαρξης ABD και άλλων υποκείμενων νοσημάτων [20].

Η διάγνωση της ΥΑΣ θα γίνει εφόσον αποκλειστούν βλάβες από άλλα οργανικά συστήματα, που προϋποθέτει έλεγχο για γαστρεντερικά, αιματολογικά, δερματικά συμπτώματα, παρουσία πυρετού κ.ά. Με την ΥΑΣ επίσης φαίνεται να σχετίζεται η πρόσφατη διακοπή καπνίσματος [7,101].

Κατά τη λήψη ιστορικού πρέπει να διερευνηθεί η λήψη φαρμάκων, συγκεκριμένων διατροφικών συστατικών και χρήση προϊόντων στοματικής υγιεινής που σχετίζονται με την εμφάνιση αφθών, όπως και πρόσφατες λοιμώξεις [7,100].

Ξηροί καρποί και μπαχαρικά, γλουτένη και όξινα φρούτα, το λαουρυλοθειικό νάτριο (SLS) στην οδοντόκρεμα ή νερό που περιέχει νιτρικά άλατα μπορεί να παίξουν ρόλο στην εμφάνιση αφθών. Τα δόντια και οι οδοντοστοιχίες ελέγχονται για πιθανή πρόκληση τοπικού ερεθισμού στους βλεννογόνους [108].

Σε επίμονες ελκωτικές βλάβες (>3 εβδομάδες) με άτυπη εμφάνιση αυξάνεται η πιθανότητα παρουσίας λοίμωξης και μπορεί να χρειαστούν ειδικές εξετάσεις για ανίχνευση μικροβίων, ιών ή μυκήτων [7].

Σε σύγκριση με τους υγιείς ή τους ασθενείς με ΥΑΣ, στο ABD έχει ανιχνευθεί υψηλός τίτλος αντισωμάτων κατά του Σακχαρομύκητα *cerevisiae* (αντισώματα ASCA), αν και δεν είναι παθολογικό εύρημα (το 70% των ασθενών με νόσο Crohn

και το 15% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα είναι επίσης, θετικά σε ASCA) [20,107].

Οι ενδοσκοπικές εξετάσεις μπορούν να βοηθήσουν στη διαφοροδιάγνωση από αυτοάνοσα του γαστρεντερικού όπως η νόσος του Crohn [109].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Τα στοματικά έλκη (άφθες) είναι βασική και συνήθως η πρώτη κλινική εκδήλωση του ABD, οι άφθες μπορεί να επιμολυνθούν δευτερογενώς από βακτήρια, ενώ οι ασθενείς με ABD παρουσιάζουν αυξημένη ανοσοαπόκριση στους στοματικούς στρεπτόκοκκους. Όλα αυτά τονίζουν τη σημασία της καλής στοματικής υγιεινής [7].

Οι οδοντιατρικές θεραπείες μπορεί να προκαλέσουν ενδοστοματικές άφθες σε ευάλωτους πληθυσμούς, ενώ η οδοντιατρική φροντίδα σε συνδυασμό με την καλή στοματική υγιεινή μακροπρόθεσμα μειώνουν την εμφάνισή τους. Επίσης είναι σημαντικός ο επανέλεγχος για την επανενεργοποίηση σε ό,τι αφορά τη στοματική υγιεινή, καθώς φαίνεται ότι η βελτίωση της στοματικής υγιεινής βελτιώνεται πρόσκαιρα μετά την επίσκεψη στον οδοντίατρο αλλά επιστρέφει στους 6 μήνες στα πρότερα επίπεδα [25].

Η διατήρηση της στοματικής υγιεινής, η αποφυγή ερεθιστικών παραγόντων και τροφών πρέπει να συνιστώνται σε όλους τους ασθενείς, το μικροτραύμα και η κακή υγιεινή μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση στοματικών ελκών [2,110]. Είναι σημαντικό οι ασθενείς να επανεξετάζονται κάθε 1-6 μήνες ανάλογα με

την εμπλοκή των συστημάτων και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων [2].

Η αντιμετώπιση πολλών φλεγμονωδών νόσων είναι παρόμοια και συχνά ξεκινά με τη χρήση τοπικών στεροειδών, αναλγητικών και αντιμικροβιακών θεραπειών, πέρα από την σχολαστικότητα στην στοματική υγιεινή και την κατάλληλη χρήση φθορίου [7]. Δεν χρειάζονται όλοι οι ασθενείς συστηματικά φάρμακα, για ορισμένους αρκεί τοπική θεραπεία για τη διαχείριση των συμπτωμάτων [57]. Τα τοπικά αντισηπτικά και τα τοπικά αντιβιοτικά μπορεί να είναι χρήσιμα για τα συμπτώματα των αφθών, για την αποφυγή επιμόλυνσης [110]. Τα κορτικοστεροειδή, τοπικά και συστηματικά αποτελούν βασική θεραπευτική επιλογή [111].

Για τη θεραπεία ελκών του στόματος και των γεννητικών οργάνων χορηγούνται τοπικά φάρμακα όπως κορτικοστεροειδή (όπως αλοιφή τριαμσινολόνης), ΜΣΑΦ, αντιμικροβιακά (π.χ. τετρακυκλίνη, μινοκυκλίνη, πενικιλίνη, χλωρεξιδίνη), ανοσοκατασταλτικά (π.χ. πιμεκρόλιμους και κυκλοσπορίνη-Α) και επιφανειακοί παράγοντες (όπως σουκραλφάτη) [14,21,59,62,80]. Ωστόσο φαίνεται ότι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών, τόσο ενηλίκων όσο ανηλίκων, χρειάζεται συστηματική θεραπεία [85]. Όταν οι τοπικοί παράγοντες αποτυγχάνουν να είναι αποτελεσματικοί ή επί παρουσίας υποτροπιάζοντων ενδοστοματικών ελκών, επιλέγεται να χορηγείται καταρχάς κολχικίνη ως συστηματικό φάρμακο κι έπειτα τα κορτικοστεροειδή [2,57,111].

Χορηγούνται επίσης ΜΣΑΦ, και ανοσοκατασταλτικά (κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη-Α) και ιντερφερόνη-α (IFN-α). Νεότερες βιολογικές θεραπείες με απρεμιλάστη, αναστολείς των TNFα (ετανερσέπτη), IL-6 (τοσιλιζουμάμπη) και IL-1 (ανακίρα και κανακινουμάμπη) ο αναστολέας ιντερλευκίνης-17 σεκουκινουμάμπη και ο αναστολέας ιντερλευκίνης-12/23 χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο [1,2,111]. Αξιζει να αναφερθεί ότι το 75% των ασθενών αντιμετωπίζονται με συνδυασμούς φαρμάκων [1].

Η θεραπεία με αντιπηκτικά δεν είναι πλατιά αποδεκτή, υπάρχουν συγκεκριμένες απόλυτες αντενδείξεις αλλά αυτά χορηγούνται σε ασθενείς με θρόμβωση του ΚΝΣ [112-114].

Χρησιμοποιούνται επίσης με καλά αποτελέσματα η θαλιδομίδη (παρά τις σοβαρές παρενέργειες από το νευρικό σύστημα), καθώς αναστέλλει την αγγειογένεση και μειώνει τη δραστηριότητα του TNF-α [1,85,115], συστηματικά αντίκια [62], συστηματικά αντιβιοτικά όπως η μινοκυκλίνη (που μειώνει όχι μόνο την ανάπτυξη των στρεπτόκοκκων, αλλά και την παραγωγή κυτοκινών από ενεργοποιημένα Τ κύτταρα) [28], η βενζαθινική πενικιλίνη σε συνδυασμό με κολχικίνη [116,117], η δαψόνη (αντιβιοτικό κι επιπλέον αντιουδετεροφιλικό φάρμακο, με καλά αποτελέσματα στις βλάβες των βλεννογόνων, πιθανώς λόγω των αντιουδετεροφιλικών ιδιοτήτων της) [100,102,118], η ερυθρομυκίνη [62] και η σουλφασαλαζίνη (φάρμακο που συνδυάζει αντιφλεγμονώδεις και αντιμικροβιακές ιδιότητες) [14,85,115].

Σε δερματοβλεννογόνιες εκδηλώσεις, θα απαιτηθεί συστηματική θεραπεία με κολχικίνη, συστηματικά κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη, ινδομεθακίνη (ΜΣΑΦ), κυκλοφωσφαμίδη, δαψόνη [21,119].

Σε ασθενείς με οφθαλμικά και νευρολογικά συμπτώματα χορηγούνται -καταρχάς- συστηματικά κορτικοστεροειδή [21].

Για τις εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό συστήνονται σε πρώτη φάση η σουλφασαλαζίνη, τα κορτικοστεροειδή, η αζαθειοπρίνη, οι ανταγωνιστές του TNFα ή η θαλιδομίδη [115].

Τα περισσότερα από τα προαναφερθέντα φάρμακα άλλωστε επιστρατεύονται και για τη θεραπεία της ΥΑΣ [6,20].

Η συχνή ανίχνευση του ιού του απλού έρπη στο σάλιο και τα έλκη των γεννητικών οργάνων και του γαστρεντερικού συστήματος σε ασθενείς με ABD, υποδεικνύουν πιθανό ρόλο του ιού . Είναι πιθανός επίσης ο ρόλος ενδογενών και εξωγενών ρετροϊών στην τροποποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Πράγματι μερικές φορές η χορήγηση αντιϊκών (ακυκλοβίρη, φασικλοβίρη) μπορεί να δώσει θετικά αποτελέσματα [37,120-122].

Σε ασθενείς με επιλοκές σε ζωτικά συστήματα, η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών μειώνεται 2-5 χρόνια μετά την υποχώρηση των βλαβών, ανάλογα και με την ηλικία, το φύλο του ασθενούς, τη σοβαρότητα της εμπλοκής και την έκταση της βλάβης [2].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα αφορούν σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού, για παράδειγμα το 5-8% Αμερικανών πολιτών [123], ενώ οι εκδηλώσεις αυτών των νοσημάτων από το στόμα είναι συχνό και συχνά το πρώτο κλινικό εύρημα, με τον οδοντίατρο να είναι σε θέση να συμβάλει στην έγκαιρη αναγνώριση βλαβών των στοματικών βλεννογόνων και την πιθανή σχέση τους με συστηματικά νοσήματα [7].

Το ίδιο ισχύει και για το αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο ABD, καθώς το πρώτο κλινικό εύρημα της νόσου συνήθως είναι οι άφθες. Ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού εμφανίζει κατά διαστήματα άφθες και συχνά ανατρέχει στον οδοντίατρο για περίθαλψη και ανακούφιση. Οι ασθενείς μπορεί να είναι τόσο παιδιά όσο και ενήλικες. Το σύνδρομο ABD απαντάται σχετικά σπάνια, ωστόσο στην Ελλάδα, ίσως και γιατί η χώρα βρίσκεται εντός ορίων του «Δρόμου του Μεταξιού», τα περιστατικά είναι σχετικά συχνά. Ενδεικτικά να αναφέρουμε ότι στην Ελλάδα μεταξύ 1991-2007 καταγράφηκαν 202 ασθενείς, δηλαδή ποσοστό περίπου 1:50.000 του γενικού πληθυσμού [124].

Ενώ παραμένουν πολλά ακόμα να διερευνηθούν και να αποδειχθούν όσον αφορά την αιτιοπαθογένεια της νόσου, είναι γεγονός ότι η νόσος μπορεί να προσβάλει σχεδόν όλα τα συστήματα του οργανισμού, να υποβαθμίσει την ποιότητα ζωής και σε ορισμένες περιπτώσεις να αποβεί θανατηφόρα.

Πέρα από τη συμβολή του οδοντίατρου στην ανακούφιση και

αντιμετώπιση των ενδοστοματικών βλαβών, οι ασθενείς με υποτροπιάζουσες ενδοστοματικές βλάβες πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, να δίνεται έμφαση και να καταγράφονται όλα τα νέα στοιχεία στο ιστορικό, καθώς οι άφθες μπορεί να αποτελούν πρόωμη εκδήλωση του συνδρόμου, οπότε μπορεί ο οδοντίατρος να συμβάλει στην έγκαιρη διάγνωση και στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου. Η

οριστική διάγνωση του συνδρόμου απαιτεί συστηματική παρακολούθηση για χρόνια, συνδυασμό εξετάσεων και συνεργασία ειδικοτήτων. Ο ενημερωμένος οδοντίατρος, χάρη στη δυνατότητα σχετικά πιο συστηματικής παρακολούθησης του ασθενή μπορεί να αναβαθμίσει τον ρόλο του στη διάγνωση, προς όφελος της υγείας και της ποιότητας ζωής του ασθενή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vaiopoulos AG, Kanakis MA, Kapsimali V, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG, C Zouboulis CC. Juvenile Adamantiades-Behçet Disease *Dermatology* 2016;232(2):129-36.
2. Vaiopoulos AG, Kapsimali V, Kanakis MA, Vaiopoulos G, Samarkos M, Zouboulis CC et al. The frequency of arthritis in Adamantiades-Behçet's disease in Greek patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):416-420.
3. Duranni K, Papaliadis GN. The genetics of Adamantiades-Behçet's disease. *Semin Ophthalmol*. 2008;23(1):73-9.
4. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Med Microbiol Immunol*. 2003;192(3):149-55.
5. Kaneko F, Togashi F, Saito S, Sakuma H, Oyama N, Nakamura K et al. Behçet's disease (Adamantiades-Behçet's disease). *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:681956.
6. Taylor J, Glenny AM, Walsh T, Brocklehurst P, Riley P, Gorodkin R et al. Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(9):CD011018
7. Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. *J Evid Based Dent Pract* 2012;12(3 Suppl):265-82.
8. Senusi A, Higgins S, Fortune F. The influence of oral health and psycho-social well-being on clinical outcomes in Behçet's disease. *Rheumatol Int*. 2018;38(10):1873-1883.
9. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev* 2012;11(10):687-698.
10. Zouboulis CC, Kaklamanis P. Early descriptions of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2003;62:691-692.

11. Hung CH, Lee JH, Chen ST, Hang YH, Lin YT, Wang LC et al. Young children with Behçet disease have more intestinal involvement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(2):225-9.
12. Cheng OT. Behçet disease, Adamantiades-Behçet disease, or Hippocrates-Adamantiades-Behçet disease? *Chest*. 2002;122(1):381-2
13. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 2001;44(11): 2686–92
14. Fujikawa S, Suemitsu T. Behçet disease in children: a nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39(2):285-9.
15. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, Jimenez-Hernandez C, Riebeling-Navarro C, Nava-Zavala A et al. Etiopathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev* 2010;9(4):241-5.
16. Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdogan H et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1984;43(6): 783–9
17. Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972;33(3):400–6.
18. Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16(4):278–83.
19. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA, Ship II. The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980;49(5):409–12.
20. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am*. 2014;58(2):281-97.
21. Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors *J EADV* 2001;15:126–136
22. Sano K, Yabuki K, Imagawa Y, Shiina T, Mizuki N, Ohno S et al. The absence of disease-specific polymorphisms within the HLA-B51 gene that is the susceptible locus for Behçet's disease. *Tissue Antigens* 2001;58(2):77-82.
23. Mizuki N, Ota M, Kimura S, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: A strong association of six GCT repetitions with Behçet's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1298–303.
24. Groh V, Bahram S, Bauer S, Herman A, Beauchamp M, Spies T. Cell stress- regulated human major histocompatibility complex class I gene expressed in gastrointestinal epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:12445–50.
25. Karacayli U, Mumcu G, Simsek I, Pay S, Kose O, Erdem H et al. The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in Behçet's disease: a prospective clinical study. *J Oral Pathol Med* 2009;38(5):410–415

26. Yoshikawa K, Kotake S, Sasamoto Y. Close association of *Streptococcus sanguis* and Behcet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1991;95(12):1261-1267
27. Kaneko F, Kaneda T, Ohnishi O, Kishiyama K, Takashima I, Fukuda H et al. Infection allergy in Behcet's disease. *Jpn J Allergol* 1978;27: 440-50.
28. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A. Streptococcal infection in the pathogenesis of Behcet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Medical Journal* (1997) 38(6):444-454.
29. Mumcu G, Inanc N, Aydin SZ, Ergun T, Direskeneli H. Association of salivary *S. mutans* colonization and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behcet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2009;27(53): 32-36.
30. Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu Y, Miura Y. Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behcet's disease. *British Journal of Dermatology* 1985;113(3):303-312.
31. Mizushima Y, Hoshi K, Matsuda T, Takahashi M, Takada H, Kuribayashi S et al. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behcet's disease – a multicenter study. *Journal of Rheumatology* 1989;16(4):506-511.
32. Yokota K, Hayashi S, Araki Y, Isogai E, Kotake S, Yoshikawa K et al. Characterization of *Streptococcus sanguis* isolated from patients with Behcet's disease, *Microbiology and Immunology* 1995;39(9):729- 732.
33. Isogai E, Ohno S, Takashi K, Yoshikawa K, Tsurumizu T, Isogai H et al. Close association of *Streptococcus sanguis* uncommon serotypes with Behcet's disease. *Bifidobacterium Microflora*. 1990;9:27-41.
34. Isogai E, Ohno S, Kotake S. Chemiluminescence of neutrophils from patients with Behcet's disease and its correlation with an increased proportion of uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* in the oral flora. *Archives of Oral Biology* 1990;35:43-48.
35. Seoudi N, Bergmeier LA, Drobniewski F, Paster B, Fortune F. The oral mucosal and salivary microbial community of Behcet's syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Microbiol* 2015;7:27150
36. Arabaci T, Kara C, Cınek Y. Relationship between periodontal parameters and Behcet's disease and evaluation of different treatments for oral recurrent aphthous stomatitis. *J Periodont Res* 2009;44(6):718-725
37. Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES, Sohn S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996;288:179-183
38. Hamzaoui K, Ayed K, Slim A. Natural killer cell activity, interferon gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1990;79:28-30
39. Gnodratnamo F, Riggio MP, Way D. Search for human herpes virus 6, human cytomegalovirus and varicella zoster virus DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue *J Oral Pathol Med* 1997;26(4):192-7

40. Jindal S, Dudani AK, Singh B, Harley CB, Gupta RS. Primary structure of a human mitochondrial protein homologous to the bacterial and plant chaparonins and to the 65- kilodalton mycobacterial antigen. *Mol Cell Biol* 1989;9:2279–2283
41. Pervin K, Childerstone A, Shinnick T, Mizushima Y, Van Der Zee R, Hasan A et al. T cell epitope expression of mycobacterial and homologous human 65- kilodalton heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behcet's disease. *J Immunol* 1993;151:2273–2282
42. Hasan A, Fortune F, Wilson A, Warr K, Shinnick T, Mizushima Y et al. Role of gamma delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1996;347:789–794
43. Lehner T, Lavery E, Smith R, Van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kDa heat shock protein, "Streptococcus sanguis" and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome. *Infect Immun* 1991;59:1434–1441
44. Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N, Nagafuchi H, Nakajima T, Wakisaka S et al. Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behcet's disease (BD) in Japan. *Clin Exp Immunol* 1997;108:204–212
45. Haas W, Pereira P, Tonegawa S Gamma/delta cells. *Annu Rev Immunol* 1993;11:637–685
46. Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, Sen LS, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1996;55:128–133
47. Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H et al. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behcet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum* 1995;38:426–433
48. Lew W, Chang JY, Jung JY, Bang D. Increased expression of interleukin-23 p19 mRNA in erythema nodosum-like lesions of Behcet's disease. *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):505-11.
49. Wang R, Chuang CY, Chen CY. Anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood of Chinese patients with neuro Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:599–602.
50. Akoglu T, Direskeneli H, Yazici H, Lawrence R. TNF, soluble IL-2R and soluble CD8 in Behcet's disease. *J Rheumatol* (1990) 17:1107–1108.
51. Kansu E, Sahin G, Sahin F, Sivri B, Sayek I, Batman F. Impaired prostacyclin synthesis by vessel walls in Behcet's disease. *Lancet* 1986;2(8516):1154
52. Orem A, Cimsit G, Deger O. Auto antibodies against oxidatively modified low density lipoprotein in patients with Behcet's disease. *Dermatology* 1999;198:243–246
53. Zouboulis CC, Buttner P, Tebbe B, Orfanos CE. Anticardiolipin antibodies in Adamantiades-Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1993;128:281–284.
54. Karlidag R, Unal S, Evereklioglu C, Sipahi B, Er H, Yologlu S. Stressful life events, anxiety, depression and coping mechanisms in patients with Behcet's disease. *JEADV* 2003;17(6): 670–675

55. Emmi L, Brugnolo F, Salvati G, Marchione T. Immunopathological aspects of Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* (1995) 13:687-91.
56. Inoue C, Itoh R, Kawa Y, Mizoguchi M. Pathogenesis of mucocutaneous lesions in Behcet's disease. *J Dermatol* 1994;21:474-80.
57. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M et al. How to deal with Behcet's disease in daily practice. *Int J Rheum Dis* 2010;13(2):105-16.
58. Kim D, Chang SN, Bang D, Lee ES, Lee S. Clinical analysis of 40 cases of childhood-onset Behcet's disease. *Pediatr Dermatol* 1994;11:95-101.
59. Meador R, Ehrlich G, Feld JMV. Behcet's disease: immunopathologic and therapeutic aspects. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:47-54.
60. Keogan MT. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behcet's syndrome. *Clinical and Experimental Immunology* 2009;156: 1-11
61. Borlu M, Uksal U, Ferahbas A, Evereklioglu C. Clinical features of Behcet's disease in children. *International Journal of Dermatology* 2006;45:713 -716
62. De Carvalho VO, Abagge KT, Giraldi S, Kamoi TO, Assahide MK, Neto JF et al. Behcet disease in a child- emphasis on cutaneous manifestations. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(5):57-62.
63. Hussein MA, Eissa IM, Dahab AA. Vision-Threatening Behcet's Disease: Severity of Ocular Involvement Predictors. *J Ophthalmol* 2018;2018:9518065.
64. James DG, Spiteri MA. Behcet's disease. *Ophthalmology* 1982;89:1279-84.
65. Pamir MN, Kansu T, Erben A, Zileli T. Papilledema in Behcet's syndrome. *Arch Neurol* 1981;38:643-5.
66. Elgin U, Berker N, Batman A. Incidence of secondary glaucoma in Behcet disease. *J Glaucoma* 2004;13:441-4.
67. Colvard DM, Robertson DM, O'Duffy JD. The ocular manifestations of Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1813-7.
68. Benamour S, Zeroual B, Alaoui FZ. Joint manifestations in Behcet's Disease. A review of 340 cases. *Rev Rhum* 1998;65:299-307.
69. Nadji A, Davatchi F, Shahram F, Jamshidi A, Chams C, Akbarian M. The comparison of Ankylosing spondylitis in Behcet's Disease and normal population. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:449-53.
70. Bicer A. Musculoskeletal Findings in Behcet's Disease. *Patholog Res Int* (2012) 2012:653806
71. Taarit CB, Ben Turki S, Ben Maiz H. Rheumatologic manifestations of Behcet's disease: report of 309 cases. *Rev Med Interne* 2001;22:1049-55.

72. Frikha F, Marzouk S, Kaddour N, Frigui M, Bahloul Z. Destructive arthritis in Behcet's disease: a report of eight cases and literature review. *Int J Rheum Dis* 2009;12:250-5.
73. Aydin G, Keles I, Atalar E, Orkun S. Extensive erosive arthropathy in a patient with Behcet's disease: case report. *Clin Rheumatol* 2005;24:645-7.
74. Daoud L, Hamdi W, Azzouz D, Ghannouchi MM, Kchir MM. Erosive arthritis in a patient with Behcet's disease. *Tunis Med* 2011;89:573-4.
75. Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Neuro-Behcet syndrome. *Handb Clin Neurol* 2014;121:1703-23.
76. Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C, Yurdakul S, Bahar S, Aktin E. Neurologic involvement in Behcet's syndrome. A prospective study. *Arch Neurol* 1989;40:265-269.
77. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical pattern of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain* 1999;122:2171-82.
78. Borhani Haghighi A, Pourmand R, Nikseresht AR. Neuro Behcet's Disease, a review. *Neurologist* 2005;11:80-89.
79. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet's syndrome: A 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine* 2003;82:60-76.
80. Karadag O, Bolec EC. Management of Behcet's syndrome. *Rheumatology(Oxford)* 2020;59(Suppl 3):iii108-iii117.
81. Morelli S, Perrone C, Ferrante L, Sgreccia A, Priori R, P Voci P et al. Cardiac involvement in Behcet's Disease. *Cardiology* 1997;88:513-7.
82. Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Amyloidosis in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990;33:1586-9.
83. Devlin T, Gray L, Allen NB, Friedman AH, Tien R, Morgenlander JC. Neuro-Behcet's disease: Factors hampering proper diagnosis. *Neurology* 1995;45:1754-7.
84. Kronborg C, Mahar PD, Kelly R. Should we keep changing diagnostic criteria for Behcet's disease? *Dermatology* 2014;228:1-4.
85. Nanthapaisal S, Klein NJ, Ambrose N, Eleftheriou D, Brogan PA. Paediatric Behcet's disease: a UK tertiary centre experience. *Clin Rheumatol.* 2016;35(10):2509-16.
86. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
87. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(3):338-47

88. O'Duffy JD, Taswell HF, Elvebeck LR. HLA antigens in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1976;3:1-3.
89. Yazici H, Chamberlain MA, Schreuder I, D'Amaro J, Muftuoglu M. HLA antigens in Behcet's disease: A reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. *Ann Rheum Dis* 1980;39:344-8.
90. Treudler R, Orfanos CE, Zouboulis CC. Twenty eight cases of juvenile-onset Adamantiades- Behcet's disease in Germany. *Dermatology* 1999;199: 15-19.
91. De Albuquerque PR, Terreri MT, Len CA, Hilario MO: Behcet's disease in childhood. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78: 128-132.
92. Choi JY, Park SY, Hwang IO, Lee YH: Neuro- Behcet disease presented diplopia with hemiparesis following minor head trauma. *Korean J Pediatr* 2012;55: 354-357.
93. Mason RM, Barnes CG. Behcet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969;28:95-103.
94. Kirino Y, Nakajima H. Clinical and Genetic Aspects of Behçet's Disease in Japan. *Intern Med* 2019;58(9): 1199-1207.
95. Davatchi F. Diagnosis/Classification Criteria for Behcet's Disease. *Pathology Research International* 2012;2012:5.
96. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H et al. Clinical features of Behcet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatrics* 1998;132: 721-725.
97. Johnson EF, Hawkins DM, Gifford LK, Smidt AC. Recurrent Oral and Genital Ulcers in an Infant: Neonatal Presentation of Pediatric Behçet Disease. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(5):714-7.
98. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Oral Diseases* 2006;12(1):1-21
99. Albanidou-Farmaki E, Deligiannidis A, Markopoulos AK, Katsares V, Farmakis K, Parapanissiou E. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance? *Int J Immunogenet* 2008;35(6):427-32.
100. Riera Matute G, Riera Alonso E. Recurrent aphthous stomatitis in rheumatology. *Reumatol Clin* 2011;7(5):323-8.
101. Wardhana, Datau EA . Recurrent aphthous stomatitis caused by food allergy. *Acta Med Indones* 2010;42(4):236-40.
102. O'Neill I, Scully C. Biologics in oral medicine: ulcerative disorders. *Oral Dis* 2013;19(1):37-45
103. Hasan A, Shinnick T, Mizushima Y, Van Der Zee R, Lehner T. Defining a T-cell epitope within HSP 65 in recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Immunol* 2002;128(2):318-25.
104. Meighani G, Aghamohammadi A, Javanbakht H, Abolhassani H, Jafari SM, Nikayin S et al. Oral and dental health status in patients with primary antibody deficiencies. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2011;10(4):289-93.

105. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WER, Thornhill MH. IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Genes Immun* 2002;3(5):302-5.
106. Baccaglini L, Lalla RV, Bruce AJ, Sartori-Valinotti JC, Latortue MC, Carrozzo M et al. Urban legends: recurrent aphthous stomatitis. *Oral Diseases* 2011;17(8):755-70.
107. Krause I, Monselise Y, Milo G, Weinberger A. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies—a novel serologic marker for Behcet’s disease. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(4 Suppl 26):S21-4.
108. Gupta SK, Gupta RC, Seth AK, Gupta AB, Bassin JK, Gupta DK et al. Epidemiological evaluation of recurrent stomatitis, nitrates in drinking water, and cytochrome b5 reductase activity. *Am J Gastroenterol* 1999;94(7):1808-12.
109. Hung CH, Lee JH, Chen ST, Yang YH, Lin YT, Wang LC et al. Young children with Behçet disease have more intestinal involvement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(2):225-9.
110. Mumcu G, Inanc N, Ergun T, Ikiz K, Gunes M, Islek U et al. Oral health related quality of life is affected by disease activity in Behçet's disease. *Oral Dis* 2006;12(2):145-51.
111. Ambrose NL, Haskard DO. Differential diagnosis and management of Behcet syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:79-89.
112. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghighi A et al: Diagnosis and management of Neuro-Behcet’s disease: international consensus recommendations. *J Neurol* 2014;261:1662-1676.
113. Ozen S, Eroglu FK: Pediatric-onset Behcet disease. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25: 636-642.
114. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet’s disease with refractory uveoretinitis. *Journal of Rheumatology* 2004;31(7):1362-1368.
115. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A et al. EULAR recommendations for the management of Behcet’s disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-62.
116. M. Calguneri, I. Ertenli, S. Kiraz, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicilline on mucocutaneous symptoms of Behcet’s disease. *Rheumatology International* 1996;192:125-128.
117. Mumcu G, Inanc N, Yavuz S, Direskeneli H, The role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in Behcet’s disease. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007;25(4): 27-33.
118. Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18.
119. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002;138:467-471.

120. Sohn S, Bang D, Lee ES, Kwon HJ, Lee SI, Lee S. Experimental studies on the antiviral agent famciclovir in Behcet's disease symptoms in ICR mice. *Br J Dermatol* 2001;145:799-804.
121. Davies UM, Palmer RG, Denman AM. Treatment with acyclovir does not affect orogenital ulcers in Behcet's syndrome: a randomized double-blinded trial. *Br J Rheumatol* 1988;27:300-302.
122. McIntosh RS, Huggins ML, Kontogiannis V, Tighe PJ, Powell RJ. Retroviral activity in Behcet's syndrome and systemic lupus erythematosus detected by PCR-based reverse transcriptase assay. *Rheumatol Int* 2001;21:53-57.
123. Committee, A.D.C., Autoimmune Diseases Research Plan. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Disease 2002;NIH Publication No. 03-5140.
124. Vaiopoulos G, Konstantopoulou P, Evangelatos N, Kaklamanis Ph. The spectrum of mucocutaneous manifestations in Adamantiades-Behcet's disease in Greece. *JEADV* 2010;24:434-438.

REVIEW

The pathology, diagnosis and treatment of Adamantiadis-Behcet syndrome

Alexios Liosatos

Dental Surgeon, Postgraduate student at the Aristotle University of Thessaloniki - Hospital Dentistry, Laboratory of Oral and Maxillofacial Surgery, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Adamantiades-Behcet Disease (ABD) is a chronic recurrent, inflammatory vascular disease of unknown etiology, characterized by recurrent lesions of mucous membranes (mouth and genital ulcers or "aphthae"), skin, eyes, cardiovascular, musculoskeletal, gastrointestinal and neural systems. The disease can be met all over the world, but more often in the Far and Middle East and in the Mediterranean countries and can affect people at any age, but more often between 25-35 years. It can also affect children (Juvenile Adamantiades-Behcet Disease) and newborns (Neonatal Adamantiades-Behcet Disease). Genetic and environmental factors are believed to be involved in the etiology of the disease, as well as altered function of the immune system. There is no stable clinical image between patients with ABD, on the contrary the clinical image may change from period to period even at the same person. In 2008, data from 2488 patients with ABD in 27 countries were published. 98.1% of patients had suffered from oral ulcers, 76.9% from genital ulcers, 71.9% from skin manifestations, 53.7% from ocular lesions, 50.5% from joint

symptoms, 18,2% from vascular lesions (such as deep vein or arterial thrombosis, superficial phlebitis or aneurysms), 15,3% from neural system symptoms, 6,3% from gastrointestinal manifestations 6.3%. Heart- or pulmonary complications occurred in a smaller percentage of patients. There are no pathological laboratory tests or clinical findings for the disease, so the diagnosis is based on careful clinical examination and a combination of clinical findings, while it is common a significant delay on diagnosis in relation to the onset of the first symptom of the disease. Certain features of the disease may not be manifested at the same time, making it more difficult to diagnose ABD. In several cases, diagnosis may come from exclusion of other diseases, while this must be based on international criteria for classifying the disease as ABD. Treatment of the disease is based on topical and systemic corticosteroids, antimicrobials-antibiotics, immunomodulatory-immunosuppressive and other drugs, depending on the systems affected. Oral ulcers are a universal finding and usually the first clinical manifestation of ABD, while dental care and good oral hygiene contribute to the improvement of symptoms and the milder manifestation of the syndrome. Therefore, patients with Adamantiades-Behcet syndrome are more likely to seek dental care due to intraoral lesions and the dentist may play an important role in treatment of the disease. Thanks to the combination of two possibilities, namely the recognition of intraoral lesions and relatively more systematic monitoring of the patient, the trained dentist can contribute to in-time diagnosis of the disease, for the benefit of the patient's health and quality of life, considered morbidity and potential mortality of ABD. The purpose of this review is to list basic knowledge about the syndrome in the international literature and to contribute to the necessary education of the clinical dentist about ABD.

Keywords: Adamantiades-Behcet syndrome

A. Liosatos. The pathology, diagnosis and treatment of Adamantiadis-Behcet syndrome. Scientific Chronicles 2021; 26(3): 484-506
