

LA MALATTIA DI BEHÇET

*a cura del Dott. Giuseppe Paolazzi
UO Reumatologia Ospedale Santa Chiara, Trento
e del Dott. Lorenzo Leveghi
U.O. di Medicina Interna
Ospedale Alto Garda e Ledro Arco (TN)*

Cos'è?

La sindrome di Behçet è una vasculite sistemica, prevalente nel sesso maschile, a decorso cronico e ad interessamento multiorgano. Colpisce con maggiore frequenza i piccoli vasi (arteriole e venule) le cui pareti sono infiltrate da cellule infiammatorie con aree di necrosi fibrinoide e conseguenti trombosi venose e, meno frequentemente, arteriose. Il coinvolgimento di vasi arteriosi di medio e grande calibro (aorta, carotidi, arterie renali e polmonari) si traduce nella formazione di aneurismi e trombosi ed è responsabile di fenomeni ischemico-emorragici dei tessuti interessati. Se è coinvolto il sistema venoso si manifestano flebiti e tromboflebiti.

Interessa prevalentemente soggetti in età giovanile (20-30 anni). Il rapporto maschi/femmine è diverso a seconda delle diverse aree geografiche esaminate. Spesso è più grave nel sesso maschile. Possono essere inoltre coinvolte più persone della stessa famiglia. Raro ma non impossibile è l'esordio in età infantile con manifestazioni oculari più frequenti come sintomo di esordio rispetto alle afte orali. L'impegno oculare può essere nei casi infantili grave specie se non c'è una immediata terapia.

L'**eziologia** rimane sconosciuta ma pare mediata da fattori esogeni (batterici o virali) che, attraverso meccanismi immunopatologici, innescano risposte di tipo umorale o cellulare. Frequente è l'associazione (circa 72%) con l'antigene di istocompatibilità HLA-B51 il che farebbe pensare che la malattia si manifesti, in seguito di fattori esterni, in pazienti geneticamente predisposti. Sono stati individuati, oltre all'HLA B51 altri geni di predisposizione

Rispetto alle altre malattie autoimmuni, nel BH sono presenti alcune caratteristiche che parrebbero contraddire l'ipotesi autoimmunitaria. In particolare: l'assenza di autoanticorpi, la prevalenza nel sesso maschile, la mancanza di associazione con gli alplotipi HLA delle malattie autoimmuni ed anche alcune particolari risposte B e T cellulari.

Sono peraltro stati ben descritti aspetti immunologici tipici. In particolare una vasculite immunomediata ed una attivazione dei T CD4 e di risposta Th1 con conseguenti infiammazione vasale (neutrofilica), necrosi fibrinoide della parete, danno endoteliale e quindi danno d'organo.

In sintesi è l'infiammazione immunomediata della parete dei vasi che porta, a seconda della sede maggiormente interessata, un danno d'organo.

Sotto il profilo **epidemiologico** ha una distribuzione generalizzata in tutto il mondo, sebbene la maggior parte dei casi sia riportata in Giappone, nel Medio Oriente e nella zona Mediterranea (antica "via della seta"). La prevalenza nel Nord-Europa di circa 0.3 pazienti ogni 100.000 abitanti ed in Turchia di 5 ogni 100.000.

Quali sono le sue principali manifestazioni cliniche?

Le principali manifestazioni cliniche sono rappresentate da:

ulcere orali: dette anche afte si manifestano frequentemente come primo sintomo e rappresentano un requisito indispensabile ai fini diagnostici. Sono localizzate nella membrana mucosa di labbra, gengive, mucosa del vestibolo orale e sulla lingua. Clinicamente sono molto dolorose ed hanno durata variabile da pochi giorni ad alcune settimane con tendenza a ritornare frequentemente senza lasciare cicatrici evidenti. Iniziano come papula o vescicola che poi si ulcera assumendo un aspetto con centro rossastro e bordi biancastri; talora sono ricoperte da una pseudo membrana giallastra. Le dimensioni sono varie da pochi millimetri a 10 mm o più; possono presentarsi isolate o raggruppate. Le afte peraltro non sono solo presenti in questa patologia. Possono essere legate a forme famigliari, a infezioni virali, a malattie intestinali ed ad altre situazioni mediche. .

ulcere genitali: sono localizzate sullo scroto, sul pene e sull'area perianale nell'uomo; sulla vulva e sulla vagina nella donna. Rispetto alle ulcere orali hanno dimensioni maggiori e sono più profonde e più dolorose. Raramente rappresentano manifestazioni iniziali della malattia, riscontrandosi più spesso durante il corso della stessa. Solitamente ricorrono meno spesso delle ulcere orali con la tendenza, però, a lasciare cicatrici o zone di discromia cutanea.

Le ulcere orali o afte orali spesso rappresentano il primo sintomo della malattia. Si può dire che oltre il 60% dei pazienti manifestano questo sintomo che rappresenta quindi un dato importante per la diagnosi.

Interessamento cutaneo

Le manifestazioni cutanee più frequenti sono rappresentate dalla **pseudofollicolite** e dall'**eritema nodoso**.

La pseudofollicolite è una dermatite che assomiglia alla follicolite (infiammazione al follicolo pilifero); è spesso recidivante; si manifesta sul viso, dorso, torace ma anche agli arti; è spesso recidivante. Può essere presente anche una dermatite di tipo acneiforme.

L'eritema nodoso, più frequente nelle donne, si manifesta specie agli arti. È caratterizzato da noduli dolenti, violacei ecchimotici.

La pseudofollicolite e l'eritema nodoso non sono le sole manifestazioni cutanee. Alcuni pazienti presentano papule, eruzione maculari ed anche lesioni necrotizzanti alle dita legate a vasculite ischemic.f

Caratteristico è il **pathergy test** che sottende la presenza di una iper-reattività aspecifica a seguito di iniezione intradermica eseguita con ago sterile. Dopo 48 ore dall'iniezione il risultato è positivo se si forma almeno una papula eritematosa, sterile del diametro di 2 mm. Sotto il profilo istologico il fenomeno si verifica per accumulo di cellule mononucleate e cheratinociti intorno ai vasi, che si estendono al derma profondo. Per la sua alta sensibilità e positività, è considerato uno dei criteri internazionali di diagnosi del Behçet. La patergia, nei pazienti con Behçet, si può manifestare anche con esagerata risposta cutanea a semplici graffi o punture di insetto o prelievi ematici.

Interessamento oculare

Numerose possono essere le lesioni oculari. L'uveite rappresenta la forma più frequente e, a seconda della localizzazione anatomica della flogosi, viene classificata in anteriore (irite, interessamento del corpo ciliare), posteriore (coroide e retina), intermedia (retina periferica e pars plana del corpo ciliare). Se è interessata l'intera uvea si parla di panuveite.

Nel maschio l'alterazione visiva è più frequente e grave e nell'80% dei pazienti maschi si può evidenziare una malattia oculare bilaterale. In una percentuale circa del 25% dei pazienti può esserci riduzione o alterazione del visus; talora anche perdita della vista. Si stima che tra l'insorgenza delle manifestazioni oculari e la cecità, nei casi gravi non trattati, possono intercorrere alcuni anni. L'interessamento oculare che si manifesta per lo più con dolore oculare, arrossamento, alterazioni visive è legato ad una infiammazione (vasculite) dei vasi della retina. I vasi sono infiltrati da cellule infiammatorie (neutrofili), diventano permeabili, le cellule infiammatorie fuoriescono e sono le responsabili delle varie manifestazioni oculari compresa l'irite con ipopion, prima manifestazione oculare della malattia descritta storicamente. Il tipo di cellule infiammatorie presenti sono diverse a seconda della fase di malattia. In fase acuta predominano una vasculite e perivasculite neutrofile (iride, corpo ciliare, vasi coroidali, retina), successivamente c'è infiltrazione di linfociti e plasmacellule (iride, retina), nella fase finale sono presenti occlusione vasale e fibrosi.

Interessamento articolare

Frequentemente (40-60%) si assiste ad un coinvolgimento articolare in corso di malattia di Behcet. Solitamente si sviluppa un'artrite periferica a coinvolgimento degli arti inferiori che può essere monoarticolare, oligoarticolare o poliarticolare. L'artrite ha caratteristiche di non erosività; raramente ha decorso cronico, non è mai deformante. Le sedi maggiormente colpite sono le ginocchia, poi i polsi, le anche e il gomiti.

In circa il 30% dei pazienti è presente sacro-ileite; una percentuale di pazienti con BH (10%) ha anche spondilite anchilosante. Questi dati avevano fatto includere, fino ad alcuni anni fa, il BH nell'ambito del gruppo delle spondiloartriti sieronegative considerata anche la possibile presenza negli stessi malati dell'antigene HLA B27 tipico della spondilite anchilosante.

Interessamento vascolare

Le lesioni vascolari più frequenti sono caratterizzate da:

- occlusione arteriosa
- aneurismi arteriosi con emorragie da rottura
- occlusione venosa
- varici

Più raramente sono pure stati riportati:

- trombosi venosa profonda,
- aneurismi venosi
- tromboflebiti superficiali
- trombosi atero-venose profonde

Le manifestazioni vascolari venose sono più frequenti di quelle arteriose e sono state documentate in quasi tutti i distretti vascolari.

Alcuni studi hanno documentato associazioni statisticamente significative tra trombosi venose superficiali e profonde e tra manifestazioni cutanee maculo papulari ed impegno articolare.

Interessamento del sistema nervoso centrale

L'impegno del sistema nervoso centrale (3-10%) viene definito come Neuro-Behçet. I segni clinici più caratteristici sono legati ai disturbi piramidali che causano paralisi, clonie, disturbi del linguaggio ed ai disturbi legati all'impegno del peduncolo cerebrale con difficoltà all'equilibrio ed

atassia (difficoltà nella marcia e nell'equilibrio). In linea generale sono più frequenti i disturbi motori che quelli sensitivi. Preminente è il danno parenchimale ma può essere presente anche impegno legato ad ipertensione endocranica. Si possono avere quindi paresi, crisi epilettiche, confusione mentale, alterazioni della sensibilità, sindromi vertiginose, alterazioni della vigilanza, distonie, disturbi sfinterici. Le manifestazioni cliniche sono legate quindi sia alla gravità che al tipo ed alla sede dell'impegno vasculitico. Si possono verificare anche trombosi venose intracraniche con ipertensione endocranica, emorragie subaracnoidee, trombosi a carico della regione cerebellare, paralisi dei nervi cranici e meningiti asettiche.

Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale è raro come esordio di malattia e solitamente si presenta durante l'evoluzione della malattia (dopo i tre anni dall'esordio in genere) con maggiore frequenza nel sesso maschile. È molto importante il sospetto diagnostico per una diagnosi precoce. La gravità e la evoluzione dell'impegno cerebrale dipendono anche dalla precocità o meno di una adeguata terapia immunosoppressiva. I principali strumenti per la conferma del sospetto clinico sono rappresentati dalla TAC ma in particolare dalla RM con mezzo di contrasto. Meno usata è la SPECT. Anche l'analisi del liquido cerebro rachidiano attraverso la puntura lombare è importante.

Manifestazioni cliniche meno frequenti

Un impegno renale con ematuria e proteinuria, legato a glomerulonefrite, può essere presente in una percentuale fino al 10% dei pazienti. Più raro è l'impegno, tardivo, legato al deposito di amiloide, una sostanza fibrillare che causa ipofunzione degli organi nei quali si deposita. Può esserci anche un danno legato all'impegno arterioso (con ischemia, aneurismi, stenosi) o alla trombosi venosa.

Può esserci anche una epididimite che si manifesta con dolore e tumefazione della zona interessata.

L' impegno polmonare è secondario alla vasculite dei vasi polmonari. La vasculite polmonare può complicarsi con ipertensione polmonare e cuore dx. I sintomi sono la difficoltà respiratoria, la tosse, il dolore toracico e gli edemi periferici. Sono stati segnalati aneurismi (dilatazioni vasali) polmonari singoli o multipli. Rappresentano una complicanza potenzialmente grave per il rischio di rottura con conseguente grave emottisi ed anemia; la mortalità in questi casi è elevata nonostante l'intervento chirurgico, in questi casi necessario. È rara la embolia polmonare nonostante la possibile presenza di trombosi venose periferiche recidivanti. I pazienti con BH che presentano tosse, emottie, dolore toracico, dispnea vanno pertanto adeguatamente indagati. La complicanza polmonare è rarissima all'esordio di malattia. Sono importanti per la diagnosi la TAC, la angiografia polmonare e la RM. L'angiografia polmonare è un esame fondamentale in casi selezionati.

L'impegno cardiaco comprende manifestazioni ischemiche legate ad arterite coronarica, aritmie, ma anche endocarditi, miocarditi, pericarditi, problemi valvolari. Se il BH possa dare aterosclerosi accelerata non è chiarito.

L'impegno gastrointestinale può manifestarsi con vasculite intestinale con ulcerazioni possibili in ogni tratto dell'intestino e con possibilità di diarrea sanguinolenta e perforazione intestinale. Le manifestazioni gastrointestinali variano di frequenza a seconda della area geografica interessata.

Può essere presente anche **ingrossamento linfonodale** accompagnato a segni sistemici quali stanchezza, malessere, febbre.

Criteria classificativi della malattia di Behçet:

I criteri classificativi sono quelli proposti al gruppo internazionale per lo studio del BH (1989). Comprendono un criterio maggiore rappresentato dalle ulcerazioni orali ricorrenti e da criteri minori. In pratica vengono richiesti per la classificazione la presenza del criterio maggiore più due criteri minori. I criteri sono:

- ulcerazioni orali ricorrenti (**criterio maggiore obbligatorio per la diagnosi**)
- ulcere aftose genitali
- uveite anteriore e posteriore
- infiammazione cutanea (pseudofollicolite, lesioni papulo-pustolose, simil-eritema nodoso)
- Pathergy test

Sono utili i test di laboratorio?

In corso di fase acuta di malattia di Behcet è in genere presente un aumento dei principali indici di infiammazione (VES, proteina C reattiva, fibrinogeno, alfa-2 globuline) ed un incremento della conta dei globuli bianchi (leucocitosi). A seguito di una iperfunzione dei linfociti B si può osservare un incremento delle immunoglobuline (IgG e IgM) e si può dimostrare la presenza di immunocomplessi circolanti (CIC). Sono negativi gli ANA, gli ENA e altri autoanticorpi. Può esserci positività per gli ANCA e per gli anticorpi anti fosfolipidi. Tali anticorpi non servono per la diagnosi ma possono essere marcatori di particolare impegno vasculitico.

Non esistono tuttavia marcatori "specifici" di malattia.

La ricerca dell'antigene di istocompatibilità di classe I HLA B51 è utile per la diagnosi.

Quale la prognosi di malattia?

La malattia di Behcet alterna fasi di remissione con fasi di riacutizzazione e la prognosi è solitamente favorevole a meno che non siano colpiti organi vitali. La prognosi è nettamente peggiore nel sesso maschile rispetto a quello femminile.

La stadiazione della malattia con la precoce diagnosi dell'impegno d'organo maggiore con una successiva pronta terapia sono mandatorie per migliorare la prognosi dei pazienti. L'impegno neurologico se ricorrente e l'impegno oculare possono esitare in danni permanenti (deficit neurologici o cecità).

La mortalità è legata in particolare ai gravi impegni emorragici polmonari (rari) o a gravi impegni vascolari maggiori.

Quale la terapia?

Terapia locale

Le ulcere genitali od orali vanno trattate con creme a base di cortisone associate o meno a terapia antibiotica. Talvolta sono necessari colliri ed iniezioni locali di corticosteroidi intraoculari per prevenire la formazione di sinechie nella fase acuta delle uveiti.

Terapia sistemica

Varia a seconda del distretto corporeo interessato.

Ulcere orali e genitali: COLCHICINA e, nelle forme più gravi, AZATIOPRINA. Per le ulcere genitali più gravi si può utilizzare anche la TALIDOMIDE o il DAPSONE.

Cute

Le manifestazioni cutanee, specialmente l'eritema nodoso, rispondono in modo soddisfacente alla COLCHICINA, al DAPSONE ed al cortisone.

Artriti

Il coinvolgimento articolare va trattato con FANS (antinfiammatori non steroidei) e cortisonici a dosi medio-basse. Può essere efficace la terapia associativa con l'impiego di SULFASALAZINA. Alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia della associazione della BENZATIN PENICILLINA a scopo profilattico ogni tre settimane associata alla COLCHICINA.

Interessamento oculare

Nella maggior parte dei casi vengono somministrati farmaci ad uso locale in associazione a terapia sistemica con cortisone a dosi elevate o farmaci immunosoppressori (ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamide, tacrolimus).

Interessamento vascolare e neurologico:

Terapia cortisonica associata a farmaci immunosoppressori (ciclofosfamide, clorambucil).

In caso di impegno oculare o neurologico resistente alle comuni terapie può trovare anche indicazione la terapia con i farmaci cosiddetti biologici in particolare l'infliximab. In casi gravi di impegno mucocutaneo, articolare ed oculare è stata anche sperimentata la terapia con interferone alfa2b.

La **terapia chirurgica** va riservata alle complicanze vasali gravi. In particolare va proposta in caso di rottura di aneurismi, in caso di perforazioni intestinali, di infarti intestinali, di gravi ulcerazioni gastro-intestinali; inoltre , in casi di complicanze cardio toraciche (aneurismi) o neurologiche importanti.