

## سندرم بهجت

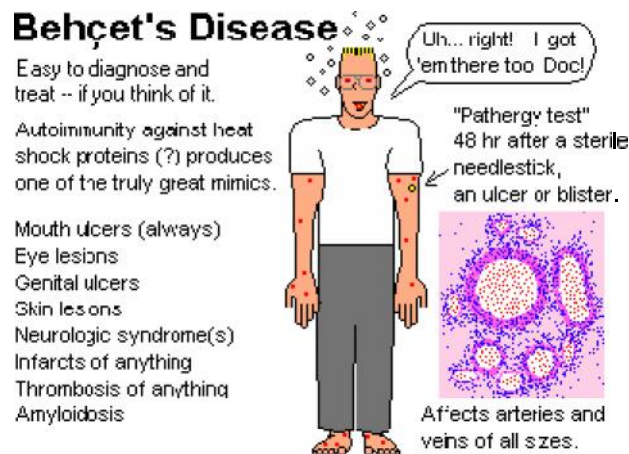
### Behçet's syndrome

شاهین اسعدی (دانشجوی ژنتیک مولکولی)، مریم صافی (دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک)، معصومه قهرمانی (دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک)، سیده سحر رضوی (دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک)، دکتر علی نظیرزاده (دکترای تخصصی ژنتیک)، زینب دانش آرا (دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک)

### نگارنده مسئول: شاهین اسعدی (Molecular Geneticist)



سندرم بهجت یک اختلال نادر التهابی چند دستگاهی در بدن است که با زخم مؤثر بر دهان و اندام تناسلی، ضایعات مختلف پوستی و اختلالات مؤثر بر چشم همراه است. علائم این بیماری شامل ضایعات مخاطی غشاء از دهان (زخم خوره) و اندام تناسلی (زخم) است که تمایل به ناپدید شدن و دوباره ظاهر شدن را دارند. افراد مبتلا به سندرم بهجت با التهاب چشم (یووئیت قدامی، یووئیت خلفی یا panuveitis) مواجه هستند. سیستم‌های دیگری از بدن منجمله مفاصل، عروق خونی، سیستم عصبی مرکزی و یا دستگاه گوارش تحت تأثیر سندرم بهجت قرار می‌گیرند. علت دقیق سندرم بهجت ناشناخته است.

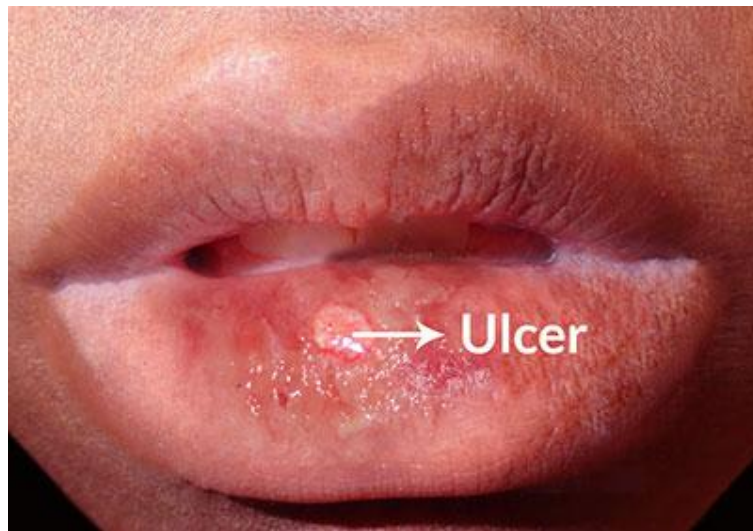


## علائم و نشانه‌های سندرم بهجت

### پوست و مخاط

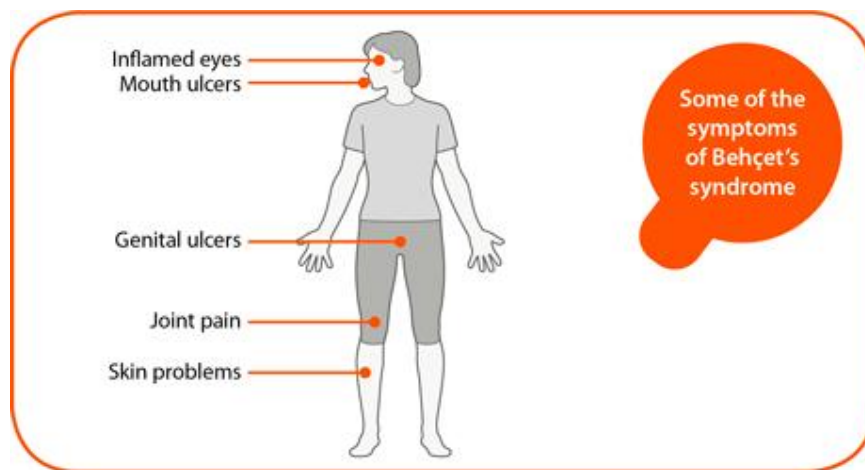
تقریباً تمام بیماران مبتلا به سندرم بهجت، از زخم‌های مخاط دهانی دردناک در قالب آفت یا زخم‌های اطراف لب و دهان به صورت تبخال سفت، رنج می‌برند.

ضایعات دهانی در این بیماران، شبیه به کسانی است که التهاب روده دارند و می‌تواند حالت عودکنندگی داشته باشد. در ۷۵٪ از این بیماران معمولاً زخم‌های دردناک در آلت تناسلی، اطراف مقعد، اطراف واژن یا کیسه بیضه ایجاد می‌شود.



## سیستم چشمی

بیماری‌های التهاب چشمی در ۲۰٪ از مبتلایان سندرم بهجت در اوایل دوران بیماری منجر به افت دائمی دید می‌شود. التهاب چشمی در این بیماران همراه با یووئیت قدامی یا التهاب اتاق قدامی، التهاب مشیمیه قدامی یا واسکولیت شبکیه است. یووئیت قدامی باعث دردناک شدن چشم در حین پلک زدن می‌شود بطوریکه انگار جرمی در داخل چشم فرو رفته است و همراه با قرمزی چشم و کاهش حدت بینایی است، درحالی‌که یووئیت خلفی یا التهاب پشت چشم باعث کاهش حدت بینایی بدون حس درد و وجود اجرام شناور در میدان بینایی می‌شود. التهاب عنبیه همراه با حس درد و تجمع چرک در عنبیه یا آماس عنبیه نیز ممکن است رخ دهد، بعلاوه التهاب در شبکیه چشم می‌تواند منجر به تاری دید و حساسیت غیرطبیعی به نور یا ترس از نور و همچنین التهاب لایه غشایی نازک رگ‌های خونی در پشت شبکیه (کوریورینیت) شود.

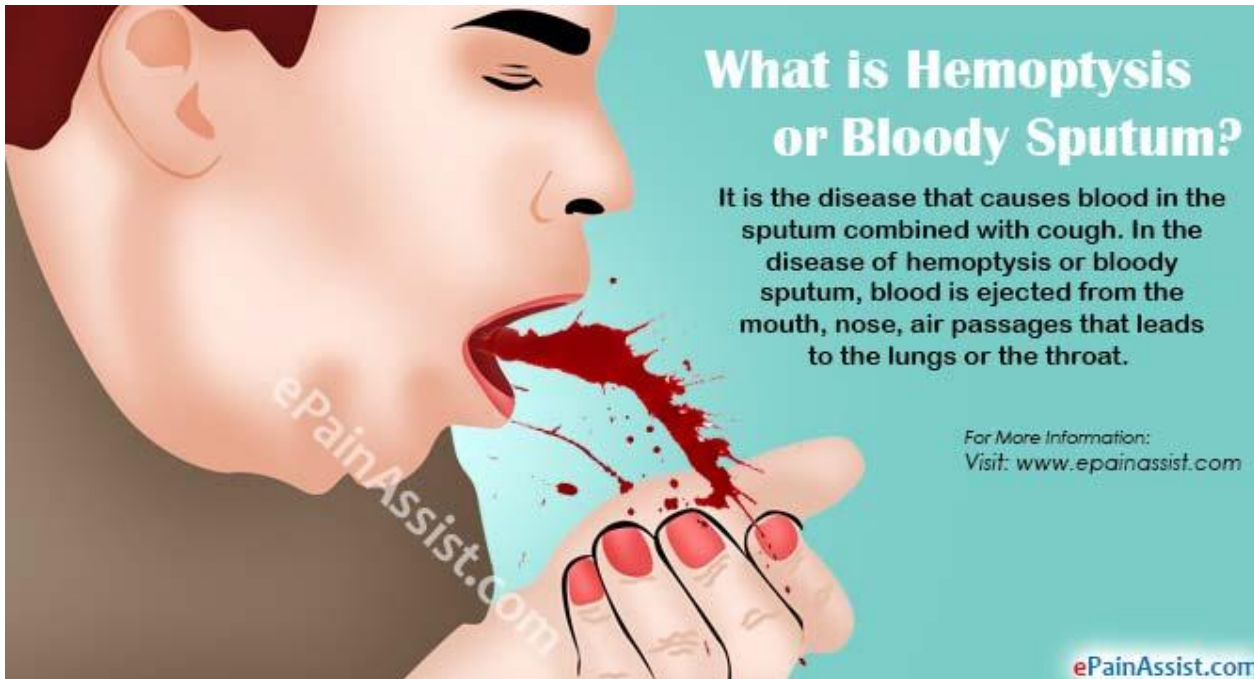


## تظاهرات بالینی در روده

افراد مبتلا به سندرم بهجت با تظاهرات بالینی درد شکمی، تهوع و اسهال خونی یا بدون خون همراه هستند. بسیاری از بیماران مبتلا به سندرم بهجت اغلب از حساسیت به لمس شکم، نفخ و ناراحتی عمومی شکم که شبیه به سندرم روده تحریک‌پذیر است، شکایت دارند.

## تظاهرات بالینی در شش‌ها

افراد مبتلا به سندرم بهجت ممکن است ریه‌هایشان دچار اختلال عملکرد باشد که معمولاً در قالب هموپتیزیس (سرفه خونی)، پلوریت، سرفه و تب است و در موارد شدید اگر شریان ریوی منجر به پارگی عروقی شود، باعث خونریزی ریوی شده و می‌تواند تهدیدکننده حیات باشد و همچنین ترومبوز شریان ریوی ممکن است رخ دهد.



## سیستم عضلانی اسکلتی

در ۵۰٪ از بیماران مبتلا به سندرم بهجت، درد مفاصل به‌ویژه مفاصل بزرگ اندام تحتانی دیده می‌شود که به‌عنوان اختلال آرتروز چندگانه در نظر گرفته می‌شود.

## سیستم عصبی در سندرم بهجت

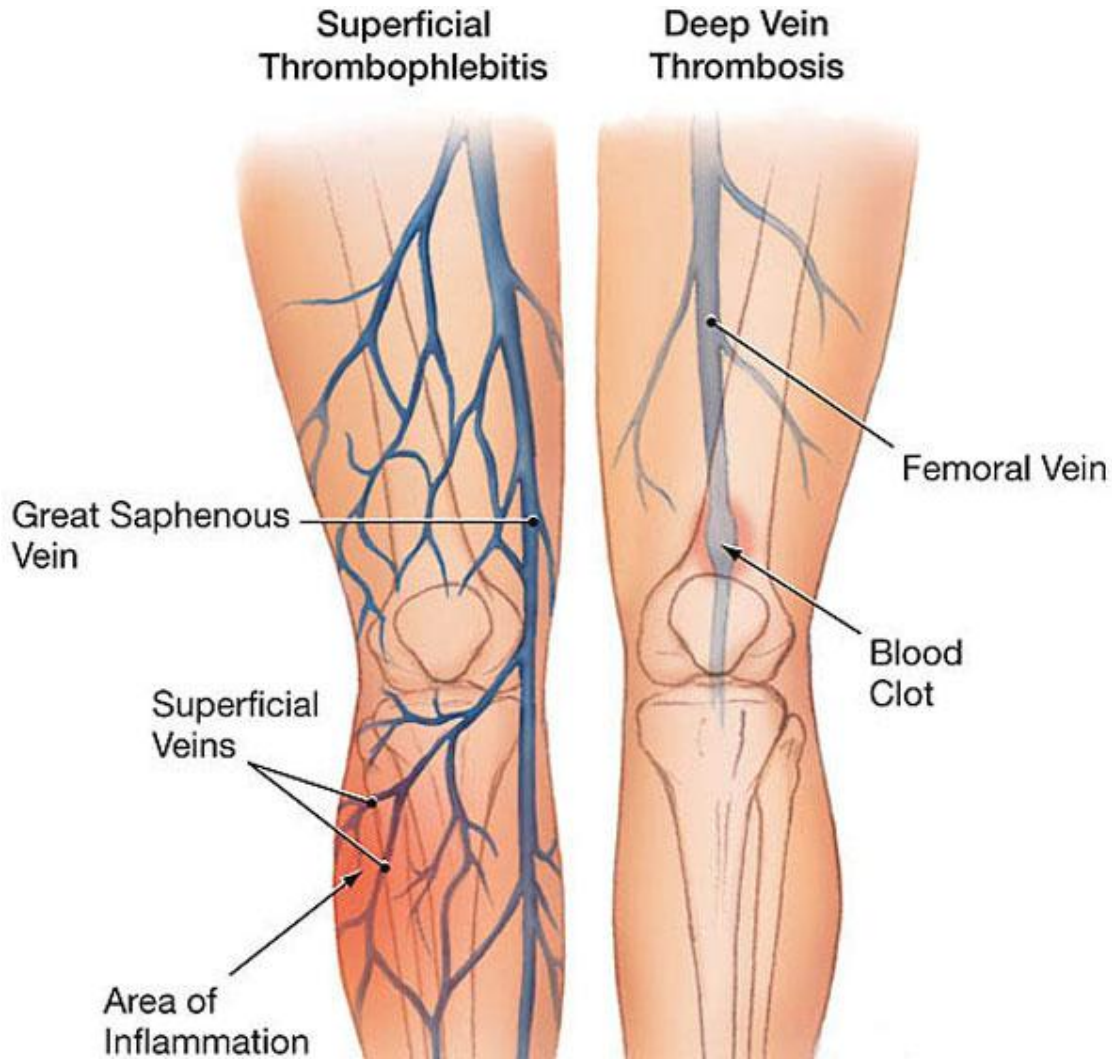
حدود ۲۰-۱۰٪ افراد مبتلا به سندرم بهجت اختلال سیستم عصبی مرکزی دارند. این اختلال معمولاً پس از ماه‌ها یا چند سال بعد از علائم اولیه سندرم بهجت آشکار می‌شود. التهاب مغز شامل حملات مکرر در پارانشیم مغز است که باعث آسیب‌های عصبی مانند مننژیت یا منینگوسفالیتیس می‌شود. علائم ممکن است شامل سردرد، ناتوانی در هماهنگی حرکات ارادی (آتاکسی مخچه)، اختلال در حرکات صورت و اختلال در گلو جهت بلع مواد، تشنج و گاهی هم سکنه مغزی باشد.

## تظاهرات بالینی قلبی در سندرم بهجت

پریکاردیت مکرر قلبی و نارسایی مزمن آئورت ناشی از بیماری ریشه آئورت نیز ممکن است دیده شود.

## تظاهرات بالینی شریان خونی در سندرم بهجت

سندرم بهجت باعث التهاب عروق خونی (واسکولیت) می‌شود. در برخی موارد التهاب رگ‌های بزرگ به‌ویژه در مبتلایانی که در پاهایشان، لخته‌های خونی (ترومبوفلیبیتیس) تشکیل شده، رخ می‌دهد.



در موارد بسیار نادر ممکن است لخته شدن خون در ریه‌ها باعث آمبولی ریوی شده و در نتیجه حملات قفسه سینه همراه با درد، سرفه‌های شدید، تنگی نفس و سرفه خونی (هموپتیزیس) اتفاق بیافتد.

## علت‌شناسی سندرم بهجت

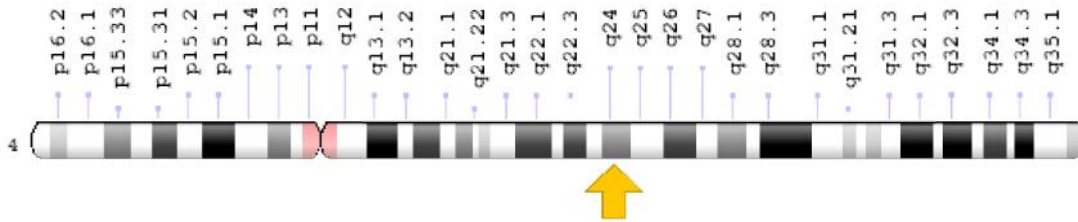
علت دقیق سندرم بهجت شناخته‌شده نیست. مطالعات نشان می‌دهد که برخی از مردم استعداد ژنتیکی به شرایط ایجاد سندرم بهجت را دارند. استعداد ژنتیکی بدان معنا است که یک فرد ممکن است یک ژن را برای ایجاد یک بیماری خاص داشته باشد اما این ژن در سلول‌هایش بیان نمی‌شود، مگر اینکه یک چیزی در محیط وجود داشته باشد که باعث بیان این ژن خاص گردد که در واقع به آن، فاکتور اپی‌ژنتیک گفته می‌شود. محققان خون‌شناسی با مطالعه خون مردمان آسیای تبار و خاورمیانه دریافتند که برخی از افراد مبتلا به سندرم بهجت از این نژادها، یک فرکانس افزایشی در برخی از آنتی‌ژن‌های

لکوسیت انسانی HLA را دارا هستند. مبتلایان سندرم بهجت، فرکانس افزایشی در آنتی ژن HLA-B51 را دارند اما نقش احتمالی آنتی ژن HLA-B51 در مستعد کردن افراد به سندرم بهجت و ارتباط کلی آن با اختلال مذکور هنوز ناشناخته است.

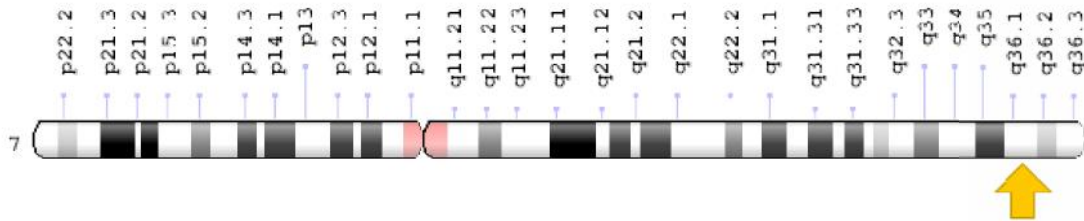


دیگر نشانگرهای ژنتیکی و نقش آن‌ها در توسعه بیماری بهجت مطالعه شده‌اند و برخی محققان معتقدند که عفونت ویروسی و باکتریایی نیز می‌تواند در القاء سندرم بهجت نقش داشته باشد. با این حال بسیاری از دانشمندان معتقدند که سندرم بهجت یک اختلال التهابی خودکار است که در آن بدن و سیستم ایمنی، توانایی تنظیم مناسب و کنترل التهاب را از دست می‌دهد. اختلالات خودایمنی باعث می‌شوند که دفاع طبیعی بدن در برابر حملات موجودات خارجی (به‌عنوان مثال آنتی‌بادی) منجر به حمله به بافت‌های سالم بدن به دلایل نامعلوم شود. این در حالی است که تحقیقات انجام‌شده در سندرم بهجت، هیچ اتوانتی‌بادی را برای القاء این بیماری شناسایی نکرده است. بنظر می‌رسد دخالت یک زیرمجموعه از سلول‌های T بنام TH17 در مکانیسم عملکرد سندرم بهجت مهم باشد. همچنین یک پروتئین سیستم ایمنی بنام GIMAP هست که نقش GTPase دارد؛ یعنی هیدرولیزکننده گوانوزین‌تری فسفات است و شامل ژن‌های GIMAP1، GIMAP2، GIMAP4 می‌باشد. از میان ژن‌های خانواده GIMAP، جهش در سه ژن از آن‌ها می‌تواند سندرم بهجت را ایجاد کند.

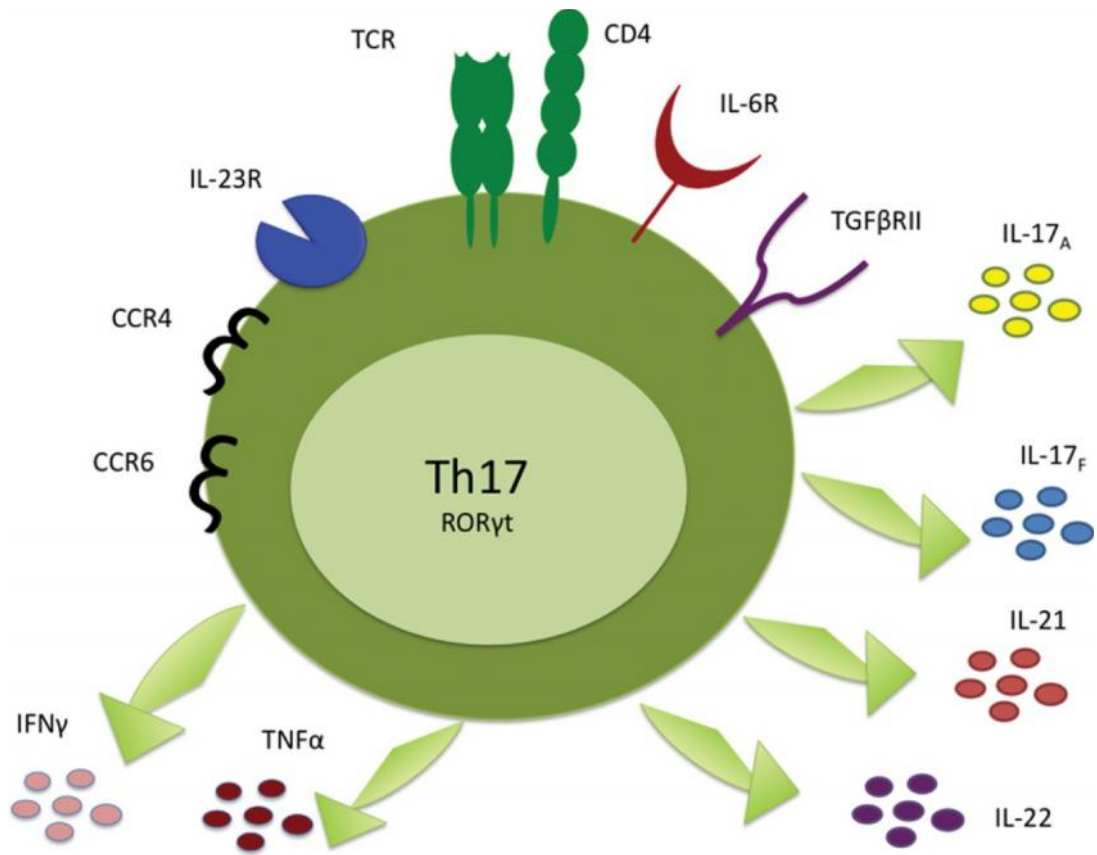
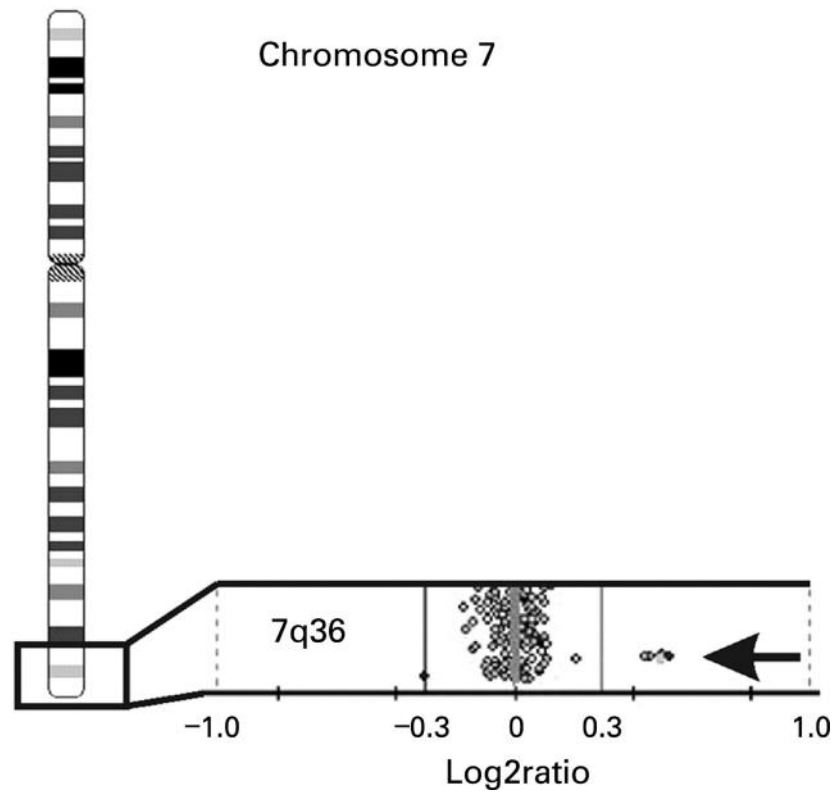
(A) جهش در ژن **GIMAP1** که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۴ به صورت **4q24** مستقر است.



(B) جهش در ژن **GIMAP2** که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۷ به صورت **7q36.1** مستقر است.



(C) جهش در ژن **GIMAP4** که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۷ به صورت **7q36.1** مستقر است.



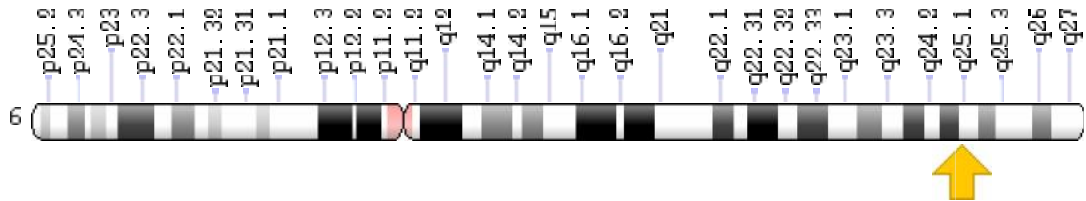


## فرکانس سندرم بهجت

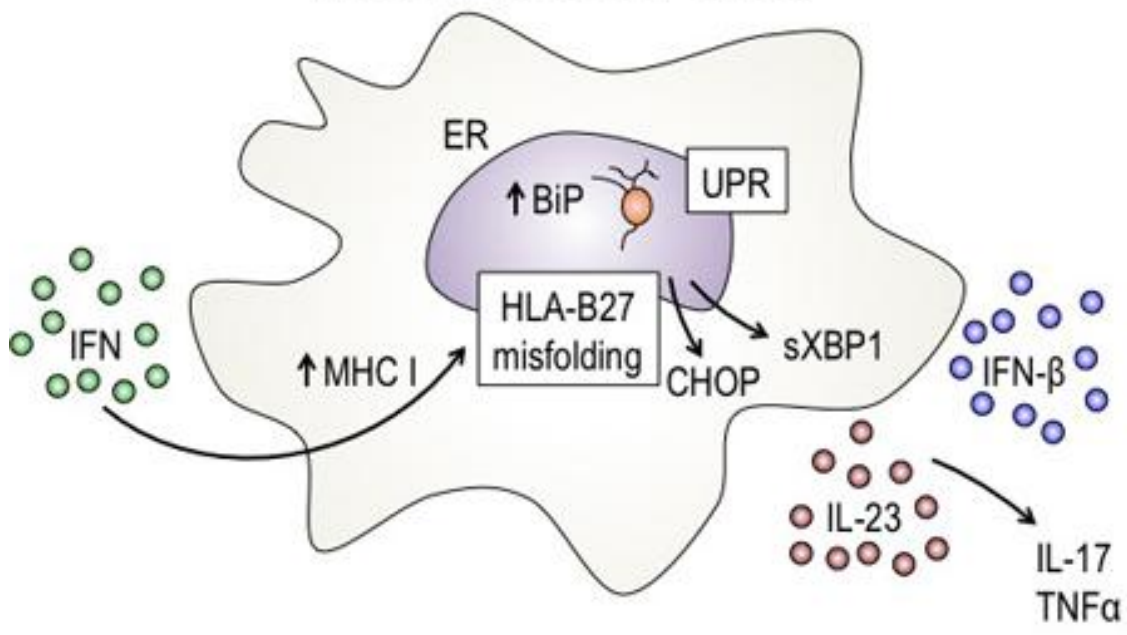
سندرم بهجت یک اختلال ژنتیکی است که به طور نادر در غرب اروپا و ایالات متحده آمریکا دیده می شود ولی اغلب در شرق میانه و آسیا، در امتداد مسیرهای تجاری باستانی بین حوزه مدیترانه و شرق آسیا در جاده ابریشم رخ می دهد. کشور ترکیه دارای بیشترین میزان سندرم بهجت با فرکانس ۳۷۰-۸۰ در هر تولد است، در انگلستان فرکانس این سندرم، ۱ در هر ۱۰۰۰۰ تولد است. همچنین ژاپن، کره، چین، ایران و عربستان سعودی نیز فرکانس بالایی نسبت به این بیماری دارند. این اختلال یکی از عوامل اصلی نابینایی در ژاپن است و سن شروع معمولاً بین ۳۰ و ۴۰ سال است. در حدود ۵۶٪ از مبتلایان سندرم بهجت اختلال چشمی را در سن ۳۰ سالگی بروز می دهند. اولین تظاهر بالینی سندرم بهجت به میزان ۸/۶٪ درگیری چشمی را ایجاد می کند. در میان بیماران مبتلا به درگیری چشمی سندرم بهجت، آتروفی عصب بینایی با فرکانس ۱۷/۹٪ و رنگ پریدگی با فرکانس ۷/۴٪ گزارش گردیده است. سایر یافته های fundoscopic شامل پوشش عروقی (۲۳/۷٪)، خونریزی شبکیه (۹٪)، ادم یا گرفتگی ماکولار (۱۱/۳٪)، انسداد شاخه ورید شبکیه (۵/۸٪) و ادم یا گرفتگی شبکیه (۶/۶٪) است، با این حال آتروفی عصب بینایی مهم ترین دلیل اختلالات بینایی در ۵۴٪ از بیماران مبتلا به سندرم بهجت است. یک مطالعه همه گیرشناسی سندرم بهجت نشان می دهد که مردمان آمریکا به خاطر آلرژی به محصولات لبنی پتانسیل بیشتری نسبت به ابتلای سندرم بهجت دارند و حداقل ۱۵۰۰۰ و حداکثر ۲۰۰۰۰ آمریکایی با این بیماری شناسایی شده اند. در ایالات متحده آمریکا و استرالیا این سندرم در زنان شایع تر از مردان است. مردان مبتلا به سندرم بهجت معمولاً در کشورهای خاورمیانه به صورت شدید درگیر هستند. اختلال سیستم اعصاب مرکزی در سندرم بهجت در میان جمعیت های بومی شمال اروپا و ایالات متحده آمریکا شایع تر است.

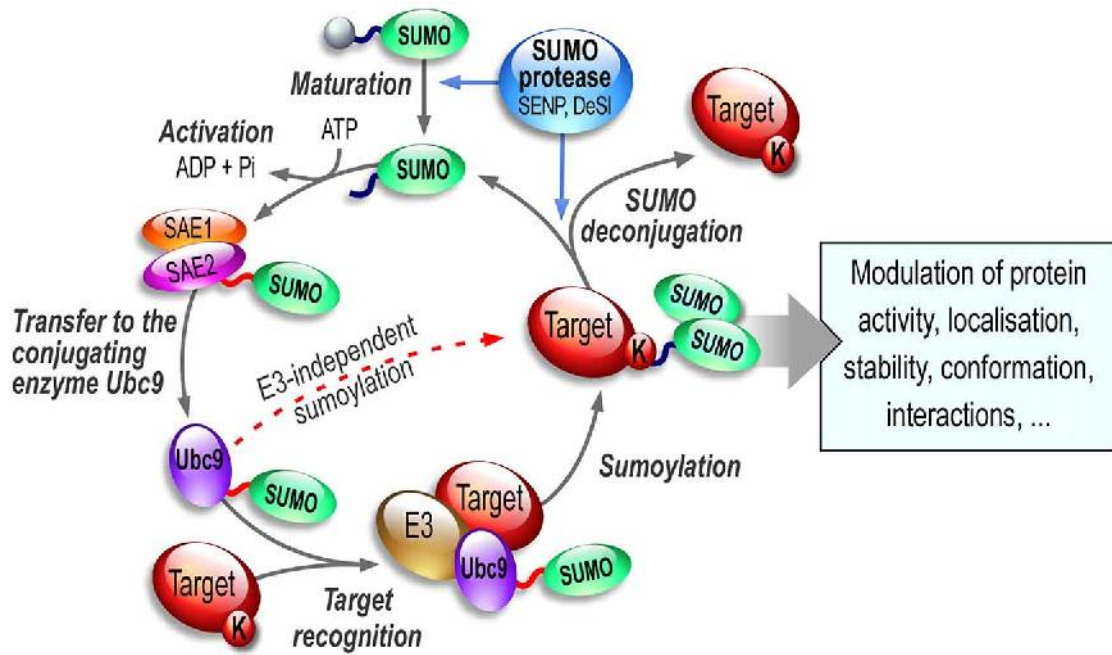
## پاتوفیزیولوژی سندرم بهجت

همان طور که ذکر شده علت دقیق سندرم بهجت هنوز ناشناخته است و مطالعات سرولوژیکی نشان می دهد که آنتی ژن HLA-B51 ارتباط بیشتری با سندرم بهجت دارد، چراکه میزان آنتی ژن B51 در مبتلایان سندرم بهجت، سه برابر افراد نرمال است. مطالعات اخیر نشان می دهد که جهش در ژن های SUMO4 و HLA-B27 نیز به طور خفیف در سندرم بهجت دخیل هستند. عفونت های میکروبی نیز در القاء سندرم بهجت نقش دارند و در این میان عفونت باکتریایی استرپتوکوکوس سانژیونیس پتانسیل بیشتری را برای تحریک آنتی ژن همولوگ با HLA-B51 که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۶ به صورت 6q25.1 مستقر است را دارد.



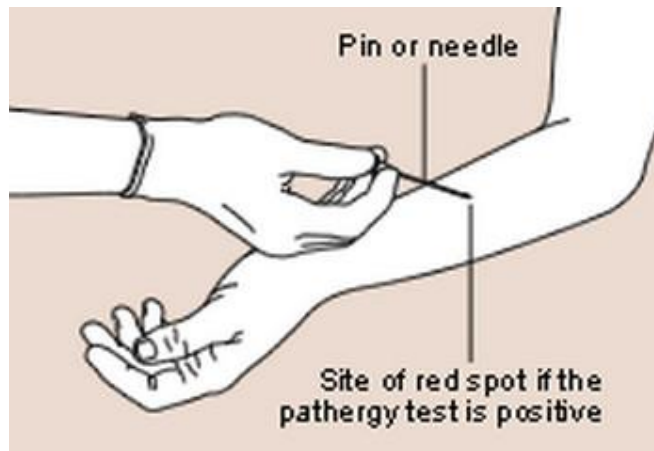
### Role of HLA-B27 in AS





### تشخیص سندرم بهجت

تشخیص سندرم بهجت براساس قضاوت بالینی پزشک متخصص صورت می‌گیرد. معیارهای پذیرفته‌شده براساس شناسایی زخم‌های دهان به صورت آفت دهان است که همراه با ضایعات چشم، ضایعات پوستی، زخم‌های تناسلی راجعه و آزمون pathergy مثبت، تشخیص داده می‌شود.



## Pathergy test



آزمون pathergy، آزمونی است که در طی آن پزشک با سوزن استریل بر روی پوست دست یا پای بیمار خراش خیلی ریزی را ایجاد می‌کند که اگر در مدت ۴۸ ساعت پس از برخورد سوزن با پوست بیمار، ندول‌ها یا جوش‌های قرمز رنگ در ناحیه هدف تشکیل شود، معیار تشخیصی سندرم بهجت فراهم می‌شود. با اینکه این آزمون در ۹۵-۱۰۰٪ بیماران مبتلا به سندرم بهجت صادق است، اما این نوع تست کردن اغلب در بیماران اروپایی و آمریکایی صدق نمی‌کند، بنابراین برای هر منطقه اکولوژیکی یک معیار تشخیصی خاص برای سندرم بهجت وجود دارد.

علائم مشترکی که در همه بیماران مبتلا به سندرم بهجت وجود دارد شامل:

(A) زخم‌های دهان به صورت آفت دهانی

(B) آرتريت یا درد مفاصل

(C) اختلال سیستم عصبی به‌ویژه در کنترل حرکات ارادی

(D) التهاب روده یا معده

(E) ترومبوز ورید عمقی

(F) ترومبوفلیت سطحی

(G) اپیدیدیمیت

## H) مشکلات قلبی و عروقی با منشأ التهابی

I) مشکلات التهابی در قفسه سینه و ریه

J) مشکلات در بینایی یا کم‌بینایی و در برخی موارد نادر شنوایی

K) ضعف و خستگی بی‌مورد

L) تغییرات شخصیتی و در مواردی جنون شخصیتی

### بارداری در سندرم بهجت

سندرم بهجت در بارداری زنان مبتلا اثر سوئی ندارد و معمولاً این زنان دارای فرزندان سالم و طبیعی می‌شوند، اما مردان مبتلا به سندرم بهجت به دلیل اختلال دستگاه تناسلی همراه با هیپوگنادیسم، عقیم خواهند بود، چراکه بخاطر تخفیف رنج سندرم بهجت، مردان از داروی کلشی‌سین استفاده می‌کنند که عارضه این دارو کاهش تعداد اسپرم می‌باشد.

### مسیرهای درمانی سندرم بهجت

درمان فعلی برای کاهش التهاب و کنترل سیستم ایمنی بدن است. کیفیت مسیرهای درمانی برای زخم‌های دهانی مرتبط با سندرم بهجت، ضعیف است. برای تظاهرات شدید بیماری از داروی کورتیکواستروئید با دوزاژ بالا استفاده می‌شود. برای تخفیف اختلالات یوویتی چشم از آنتی TNFها مانند اینفلیکسیماب و برای تخفیف زخم‌های پوستی از آنتی TNFهایی مثل اتانرسپت استفاده می‌گردد. اینترفرون آلفا-2A، ممکن است جایگزین مناسبی برای بهبود زخم‌های تناسلی و دهانی و همچنین ضایعات چشمی باشد، بعلاوه استفاده از آزاتیوپرین در ترکیب با اینترفرون آلفا-2B، نیز می‌تواند برای ضایعات چشمی مفید باشد. کلشی‌سین نیز می‌تواند برای بهبود زخم‌های تناسلی، اریتم ندوزوم و آرتریت مفید واقع شود.

### تاریخچه سندرم بهجت

سندرم بهجت اولین بار توسط پزشک متخصص پوست در ترکیه، بنام هلوسی بهجت در سال ۱۹۲۴ گزارش شد.

## Historical Aspect:

In 1937, **Prof. Hulusi Behçet**, a Turkish dermatologist (1889-1948), described a syndrome characterized by recurrent oral ulcers, genital ulcers, & hypopyon uveitis of unknown cause.



## References:

1. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE (2008). Oral & maxillofacial pathology (3rd ed.). Philadelphia: W.B. Saunders. p. 336.
2. Fujikado T, Imagawa K (1994). "Dural sinus thrombosis in Behçet's disease--a case report". Jpn. J. Ophthalmol. **38** (4): 411–6.
3. Ozdal PC, Ortaç S, Taşkıntuna I, Firat E (2002). "Posterior segment involvement in ocular Behçet's disease". Eur J Ophthalmol **12** (5): 424–31.
4. Kansu T, Kirkali P, Kansu E, Zileli T (December 1989). "Optic neuropathy in Behçet's disease". J Clin Neuroophthalmol **9** (4): 277–80.
5. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Hamuryudan V (2012) Behçet's syndrome: a critical digest of the recent literature. Clin Exp Rheumatol.
6. editors, Steven S. Agabegi, Elizabeth Agabegi ; contributing author, Adam C. Ring. Step-up to medicine (3rd ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. p. 266.
7. Lee YJ, Horie Y, Wallace GR, Choi YS, Park JA, Choi JY, Song R, Kang YM, Kang SW, Baek HJ, Kitaichi N, Meguro A, Mizuki N, Namba K, Ishida S, Kim J, Niemczyk E, Lee EY, Song YW, Ohno S, Lee EB (Sep 1, 2013). "Genome-wide association study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behcet's disease.". Annals of the rheumatic diseases **72** (9): 1510–6.

8. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M (September 1982). "Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease". *Arch. Ophthalmol.* **100** (9): 1455–8.
9. Hou S, Yang P, Du L, Zhou H, Lin X, Liu X, Kijlstra A (October 2008). "SUMO4 gene polymorphisms in Chinese Han patients with Behçet's disease". *Clin. Immunol.* **129** (1): 170–5.
10. Ahn JK, Park YG (October 2007). "Human leukocyte antigen B27 and B51 double-positive Behçet uveitis". *Arch. Ophthalmol.* **125** (10): 1375–80.
11. Yanagihori H, Oyama N, Nakamura K, Mizuki N, Oguma K, Kaneko F (July 2006). "Role of IL-12B promoter polymorphism in Adamantiades-Behçet's disease susceptibility: An involvement of Th1 immunoreactivity against Streptococcus Sanguinis antigen". *J. Invest. Dermatol.* **126** (7): 1534–40.
12. International Study Group for Behçet's Disease (May 1990). "Criteria for diagnosis of Behçet's disease". *Lancet* **335** (8697): 1078–80.
13. Taylor J, Glenny AM, Walsh T, Brocklehurst P, Riley P, Gorodkin R, Pemberton MN (Sep 25, 2014). "Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease.". *The Cochrane database of systematic reviews* **9**: CD011018.
14. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN (2001). "Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease". *Lancet* **358** (9278): 295–6.
15. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H (2005). "Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study". *J Rheumatol* **32** (1): 98–105.
16. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, Basaran E (2002). "Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study". *Arch Dermatol* **138** (4): 467–71.
17. Kötter I, Zierhut M, Eckstein AK, Vonthein R, Ness T, Günaydin I, Grimbacher B, Blaschke S, Meyer-Riemann W, Peter HH, Stübiger N (2003).
18. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y, Mat C, Yurdakul S, Yazici H (2002). "Interferon alpha combined with azathioprine for the uveitis of Behçet's disease: an open study". *Isr Med Assoc J* **4** (11 Suppl): 928–30.
19. Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, Miyanaga Y, Ujihara H, Inaba G, Nakamura S, Tanaka S, Kogure M, Mizushima Y (2003). "Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behçet's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study". *Drugs R D* **4** (1): 19–28.

20. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR (2002). "Dapsone in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study". *J Dermatol* **29** (5): 267–79.
21. Voros GM, Sandhu SS, Pandit R (2006). "Acute optic neuropathy in patients with Behçet's disease. Report of two cases". *Ophthalmologica* **220** (6): 400–5.
22. Piga M, Mathieu A (2014). "The origin of Behçet's disease geoepidemiology: possible role of a dual microbial-driven genetic selection.". *Clinical and experimental rheumatology* **32** (4 Suppl 84): S123–9.
23. Krause L, Köhler AK, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis CC, Pleyer U, Stroux A, Foerster MH (May 2009). "Ocular involvement in Adamantiades-Behçet's disease in Berlin, Germany". *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **247** (5): 661–6.
24. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Hamuryudan V (2013). "Behçet's syndrome: a critical digest of the 2012-2013 literature". *Clin Exp Rheumatol* **31** (3 Suppl 77): 108–117.
25. Uzun S, Alpsoy E, Durdu M, Akman A (2003). "The clinical course of Behçet's disease in pregnancy: A retrospective analysis and review of the literature". *The Journal of dermatology* **30** (7): 499–502.
26. Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, Sela HY, Ozcan C, Rojansky N (2005). "Behcet's disease and pregnancy". *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* **84** (10): 939–944.
27. Behçet H (1937). "Über rezidivierende, aphtöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien". *Dermatologische Wochenschrift, Hamburg* **105** (36): 1152–1163. Reproduced in Viggor SF, Willis AM, Jawad AS (2011).
28. Su SL, Way LJ, Lin RT, Peng MJ, Wu SC (March 1990). "Neuro-Behçet's disease: report of three cases with a review of the literature". *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi* **6** (3): 155–62.