

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ**

**Διευθυντής: Καθηγητής Α. Χατζάκης**

**Διδακτορική διατριβή**

**Γονιδιακή ανάλυση του HLA B5 (51) σε Έλληνες ασθενείς με τη νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet- συσχέτιση με διάφορες κλινικές παραμέτρους**

**Ελένη Ι. Μεσσήνη  
Ιατρός, Οφθαλμίατρος**

**Αθήνα, 2013**

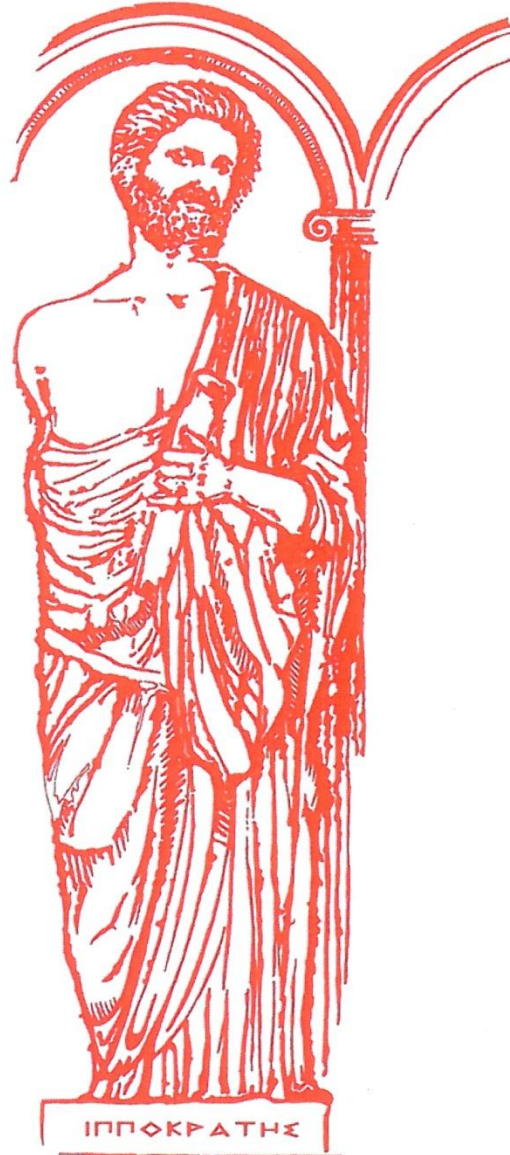
*Στους γονείς μου*

*Στο σύζυγό μου*

*Στα παιδιά μου  
Δημήτρη και Γιάννη*

---

ΕΘΝΙΚΟΝ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



## ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ: ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΕΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΒΙΟΙΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΑΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ. ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΕΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΛΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



## ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Σ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΩ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΊΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ, ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΘΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΟΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΞΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΩΣΔΗΠΟΤΕ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ, Η ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ, ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΣΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ~~ΑΝΑΜΕΣΑ~~ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΘΥΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχή των γνώμων του συγγραφέως.

(Οργανισμός του Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρον 201, παρ.2, Νόμος 5343)



## **Στοιχεία διδακτορικής διατριβής**

Ημερομηνία αίτησης διατριβής: 21/09/1995

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 28/06/1996

## **Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής**

Ευαγγελία Κακλαμάνη Ομότιμη Καθηγήτρια (Επιβλέπουσα)

Αναστασία Τζώνου Ομότιμη Καθηγήτρια

Υβόννη Κουμαντάκη Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

**Ημερομηνία ορισμού θέματος διατριβής:** 13/11/1996

**Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής:** 15/03/2013

## **Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής**

Ευαγγελία Κακλαμάνη Ομότιμη Καθηγήτρια (Επιβλέπουσα)

Αναστασία Τζώνου Ομότιμη Καθηγήτρια

Υβόννη Κουμαντάκη Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Άγγελος Χατζάκης Καθηγητής

Βιολέττα Κασιμάλη Επίκουρη Καθηγήτρια

Κωνσταντίνος Φίλης Επίκουρος Καθηγητής

Κωνσταντίνος Αλμπανόπουλος Λέκτορας

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

---

Όνοματεπώνυμο:	<b>Ελένη Ι. Μεσσήνη</b>
Ημερομηνία γέννησης:	<b>30/06/1968</b>
Τόπος γέννησης:	<b>Αθήνα</b>
Οικογενειακή κατάσταση:	<b>Έγγαμη από το 1999 με τον καρδιολόγο Βογιατζή Σταύρο, μητέρα δύο αγοριών</b>
Υπηκοότητα:	<b>Ελληνική</b>
Διεύθυνση εργασίας:	<b>Άλυσος 5-7, Αθήνα 115 28</b>
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο:	<b><a href="mailto:helenmessini68@gmail.com">helenmessini68@gmail.com</a></b>

### **2. ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ**

---

Υποψήφια Διδάκτορας Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (1995-σήμερα).

Ειδικευμένη Χειρουργός Οφθαλμίατρος.

Μέλος της Ελληνικής Οφθαλμολογικής Εταιρίας και μέλος της European Society of Cataract & Refractive Surgeons 2006-2007.

Ιδιωτικό Συστεγασμένο Οφθαλμολογικό-Καρδιολογικό Ιατρείο με τον Καρδιολόγο και σύζυγό μου Βογιατζή Σταύρο.



### 3. ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΥΠΑΙΘΡΟΥ

---

Επικουρική στο Γ.Ν.Ν. Αγρινίου - Τμήματα Παθολογίας και Γενικής Χειρουργικής (Απρίλιο 1993 έως Ιούνιο 1993)

Διευθύντρια του Υ.Σ. Πλαγιάς Αιτωλοακαρνανίας και εφημερεύουσα Ιατρός στο Κ.Υ. Βόνιτσας (Ιούνιος 1993 έως Σεπτέμβριος 1995)

### 4. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

---

**Εγκύκλιες σπουδές:** Αποφοίτηση από το 1<sup>ο</sup> Λύκειο Αγ. Δημητρίου Αττικής με βαθμό Άριστα (1986).

**Προπτυχιακή εκπαίδευση :** Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, βαθμός Άριστα (20/12/1992).

Άδεια άσκησης Ιατρικού Επαγγέλματος Νομαρχία Πειραιώς 19/02/1993.

**Μεταπτυχιακή εκπαίδευση:** Υποψήφια διδάκτορας Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, 1995-σήμερα.

Ειδικότητα Οφθαλμολογίας στο Οφθαλμιατρείο Αθηνών από 1997-2002. Απόκτηση τίτλου Ιατρικής Ειδικότητας Οφθαλμολογίας στις 27/09/2002.

Mini fellowship διαθλαστικής χειρουργικής Νοέμβριος 2002 στο Βαρδινογιάννειο Οφθαλμολογικό Ινστιτούτο Κρήτης (Καθηγητής Ιωάννης Παλλήκαρης)

Observer στο Τμήμα Ραγοειδίτιδων και Φλεγμονών του Οφθαλμού του Moorfields Eye Hospital του Λονδίνου, Αύγουστος 2003.

**Ξένες γλώσσες:** Αγγλικά (Certificate of Proficiency in English)

Γαλλικά (Certificát)

## 5.ΒΡΑΒΕΙΑ – ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

---

Υπότροφος ΙΚΥ κατά τη διάρκεια των Πανεπιστημιακών Σπουδών.

## 6. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

---

Συνεργασία με το Μικροβιολογικό Τμήμα του Γ.Ν.Ν. Λευκάδος, σε επιδημιολογικό έλεγχο του σχολικού πληθυσμού της περιοχής επίβλεψης του Υ.Σ. Πλαγιάς Αιτωλοακαρνανίας, για νόσο ή φορεία Ηπατίτιδας Β με σκοπό την πρόληψη και αντιμετώπιση της νόσου, σε μια περιοχή με αυξημένα κρούσματα (1993-1995).

Εκπαιδευόμενη υποψήφια διδάκτορας στο Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής με θέμα τη γονιδιακή ανάλυση του HLA B5 (51) σε Έλληνες ασθενείς με τη νόσο Αδαμαντιάδη – Behçet και συσχέτιση με διάφορες κλινικές παραμέτρους (1995-1997).

Προοπτική μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης της θεραπείας με GANFORT σε ασθενείς με Πρωτοπαθές Γλαύκωμα Ανοικτής Γωνίας (ΠΓΑΓ) ή Οφθαλμική Υπέρταση (ΟΥ) που ανταποκρίνονται ανεπαρκώς στη μονοθεραπεία (2011).

## 7. ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

---

Συμμετοχή στη μετάφραση του βιβλίου: Διαχείριση των επιπλοκών στη διαθλαστική χειρουργική Jorge L.Alio Dimitri T Azor, Επιμέλεια: Γεώργιος Χρονόπουλος (Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2011).

Γρηγόριος Γεωργαρίου, Αναστάσιος Χαρώνης, Γεώργιος Χαρώνης, Παρασκευή Ζώττα, Δήμος Κανιούρας, Κωνσταντίνος Μόσχου, Ιωάννης Ασλανίδης, Ευτύχιος Πετράκης, Βασίλειος Σελίμης, Παναγιώτης Δημητρακάς, Γεώργιος Λασπιάς, Νικόλαος Κυριάκος, **Ελένη Μεσσήνη**, Γεώργιος Παπανικολάου, Τατιάνα Παρχαρίδου, Φωτεινή-Χριστίνα Χρόνη, Κωνσταντίνα Χρονοπούλου, Ιωάννης Δατσέρης, Ράμζα-Αναστασία Διαμαντή, Στυλιανός Χαϊδούλης, Βασίλειος Πεπονής,

Σωτήριος Σκουριώτης, Ιωάννης Χαλκιαδάκης, Δημήτριος Κυρούδης, Ελεανή Πλευρίδη, Λέανδρος Βατάκας, Ζαχαρίας Ζαχαριάδης, Μιλτιάδης Μπαλίδης, Αθανάσιος Σουσούρας.

## 8. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

---

Εταιρία Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης – 27<sup>ο</sup> σεμινάριο (28-03-1994 έως 08-04-1994). Αθήνα.

- Μεθοδολογία της έρευνας (19-23 Φεβρουαρίου 1996). Ελληνική Εταιρία Κοινωνικής Ιατρικής και Ελληνική Εταιρία Ανοσολογίας. Αθήνα.

## 9. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

---

- 7<sup>th</sup> International Conference on Behçet's Disease Tunis, October 10-11 1996 (2 ανακοινώσεις).

7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρίας Γενικής Ιατρικής, (27/04/1995 έως 01/05/1995) Ελληνική Εταιρία Γενικής Ιατρικής. Εν πλω.

12<sup>ο</sup> Συμπόσιο της Ελληνικής Εταιρίας Ενδοφακών και Διαθλαστικής Χειρουργικής, Αθήνα 1997.

3<sup>rd</sup> ECRS Winter Refractive Meeting and 13<sup>th</sup> symposium of the Greek Intraocular Implant and Refractive Surgery Society, Athens, 29<sup>th</sup>-31<sup>st</sup> January 1999.

7<sup>th</sup> ECRS Winter Refractive Meeting of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons, Rome Italy, 7<sup>th</sup>-9<sup>th</sup> February 2003.

17<sup>th</sup> International Congress of the HSIOIRS, Athens 30 January -2 February 2003.

19<sup>th</sup> International Congress of the HSIOIRS, Athens, 17-20 February 2005. **(21 credit points).**

20<sup>th</sup> International Congress of the HSIOIRS, Athens 02-05 February 2006 **(10 credit points).**

22<sup>th</sup> International Congress of the HSIOIRS, Athens 14-17 February 2008 (**5 credit points**).

24<sup>th</sup> International Congress of the HSIOIRS, Athens 04-07 February 2010 (**6 credit points**).

26<sup>th</sup> International Congress of the HSIOIRS, Athens, 01-04/03/2012 (**4 credit points**).

27<sup>th</sup> International Congress of the HSIOIRS, Athens, 28 February – 03 March 2013 (**4 credit points**).

American Academy of Ophthalmology, Annual meeting, November 15-18 2003 in Anaheim Los Angeles, CA (**31 credit points**).

10<sup>th</sup> Winter Refractive Surgery meeting of the ESCRS, Monte Carlo, Monaco, 10<sup>th</sup>-12<sup>th</sup> February 2006.

11<sup>th</sup> ECRS Winter Refractive Meeting of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons, 21<sup>st</sup> Meeting of the HSIOIRS, Athens, 01-04/02/2007 (**21 credit points**)

6<sup>th</sup> International Glaukoma Symposium, 28-31 March 2007, Athens.

28<sup>o</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 01-04/06/1995.

30<sup>o</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 28/05/1997-01/06/1997.

31<sup>o</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Χαλκιδική, 27-31/05/1998 (1 ανακοίνωση).

32<sup>o</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Ρόδος, 26-30/05/1999 (2 ανακοινώσεις).

33<sup>o</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 24-28/05/2000 (4 ανακοινώσεις).

34<sup>o</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 23-27/05/2001.

36<sup>o</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Χερσόνησος Κρήτη, 04-08/06/2003.

40<sup>o</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 23-26/05/2007.

42<sup>o</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Χερσόνησος Κρήτη, 27-31/05/2009

43<sup>o</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 26-30/05/2010



International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics 1-4 December 2011 in Vienna

The first International Teleconference in Ophthalmology, Αθήνα και Θεσσαλονίκη, 7-8/03/1998.

5<sup>ο</sup> Διεθνές Συνέδριο Γλαυκώματος, Αθήνα, 3-4/04/1998

6<sup>ο</sup> Διεθνές Συνέδριο Γλαυκώματος, Αθήνα, 19-20/03/1999.

7<sup>ο</sup> Διεθνές Συνέδριο Γλαυκώματος, Αθήνα, 31/03/2000 έως 01/04/2000.

9<sup>ο</sup> Διεθνές Συνέδριο Γλαυκώματος, Αθήνα, 12-13/04/2002.

10<sup>ο</sup> Διεθνές Συνέδριο Γλαυκώματος, Αθήνα, 21-22/02/2003.

12<sup>ο</sup> Διεθνές Συνέδριο Γλαυκώματος, Αθήνα, 4-5/03/2005.

6<sup>th</sup> International Glaucoma Symposium IGS Athens Greece, 28-31/03/2007 (**16 credit points**).

## **10. ΚΛΙΝΙΚΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ**

---

Κλινικό φροντιστήριο Οπτικά πεδία, 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό συνέδριο, Αθήνα, 28/05/1997-01/06/1997.

Κλινικό φροντιστήριο Στραβισμού, Αθήνα, 24/10/1998, Ελληνική Οφθαλμολογική Εταιρία.

Κλινικό φροντιστήριο Διάθλαση, Αθήνα, 24/10/1998, Ελληνική Οφθαλμολογική Εταιρία.

Κλινικό φροντιστήριο Φλουραγγειογραφία – Laser, Αθήνα, 09/05/1998, Ελληνική Οφθαλμολογική Εταιρία.

Κλινικό φροντιστήριο Φλουρο – Ινδοκυανίνη, Αθήνα, 13/03/1999, Ελληνική Οφθαλμολογική Εταιρία.

Σύγχρονες επεμβάσεις καταρράκτη (δορυφορική εκδήλωση 29/01/1999) στα πλαίσια του 13<sup>ου</sup> Συνεδρίου Ενδοφακών και Διαθλαστικής Χειρουργικής και του 3<sup>ου</sup> Χειμερινού Πανευρωπαϊκού Συνεδρίου Διαθλαστικής Χειρουργικής, Αθήνα, 29-31/01/1999.

Αποφυγή επιπλοκών στην εγχείρηση του καταρράκτη (δορυφορική εκδήλωση 30/01/1999) στα πλαίσια του 13<sup>ου</sup> Συνεδρίου Ενδοφακών και Διαθλαστικής Χειρουργικής και του 3<sup>ου</sup> Χειμερινού Πανευρωπαϊκού Συνεδρίου Διαθλαστικής Χειρουργικής, Αθήνα, 29-31/01/1999.

Refractive Surgery mini-fellowship in LASIK, ICL, PRL 4-8/11/2002. Βαρδινογιάννειο Οφθαλμολογικό Ινστιτούτο Κρήτης (Καθηγητής Ι. Παλλήκαρης)

Κερατοπλαστικές: Επιστημονική ημερίδα, Α' Οφθαλμολογικής Κλινικής Οφθαλμιατρείου Αθηνών, 26/01/2002, Αθήνα.

Uveitis 2003 Subspecialty day, November 14-15, Anaheim, California, American Academy of Ophthalmology (**7 Credit Points**).

Lamellar Keratoplasty, Opacified IOLs, Removal Techniques, Cataract and Diabetes Mellitus, Refractive Surgery and Glaucoma, Prevention and Treatment of all Forms of Astigmatism with or without Laser, Artisan IOL, 20/02/2005, 19<sup>th</sup> International Congress of the HSIOIRS, Athens 17-20 February 2005.

Clear Lens Extraction for the Correction of Ametropia, Combined Cataract-Glaucoma Operations, Lasik after Penetrating Keratoplasty, Penetrating Keratoplasty, The Use of Amniotic Membrane in Glaucoma Surgery, Scleral Fixation of Same IOL, Indications and Applications of Amniotic Membrane in Ophthalmology, 20/02/2005, 19<sup>th</sup> International Congress of the HSIOIRS, Athens 17-20 February 2005.

Artiflex IOL, Causes and Techniques of IOL Exchange, Prevention and Correction of Astigmatism, 05/02/2006, 20<sup>th</sup> International Congress, of HSIOIRS, Athens 2-5 February 2006.

ISRS/AAO Official Refractive Surgery Course, 03/02/2006, 20<sup>th</sup> International Congress of the Hellenic Society of Intraocular Implant and Refractive Surgery, Athens 2-5 February 2006.

Νεότερες επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις. Αθήνα, 20/12/2008 (**3 credit points**). Συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση (CME – CPD) σύμφωνα με τα κριτήρια της EACCME-UEMS.

Νεότερες επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις. Αθήνα, 12/12/2009 (**3 credit points**). Συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση (CME – CPD) σύμφωνα με τα κριτήρια της EACCME-UEMS.

Νεότερες επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις. Αθήνα, 17/12/2011 (**5 credit points**). Συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση (CME – CPD) σύμφωνα με τα κριτήρια της EACCME-UEMS.

A to Z Refractive Surgery Course on 17 December 2011 in Athens, Greece (International Society of Refractive Surgery).

## 11.ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

---

### Μαθήματα Ειδικευομένων Β' Οφθαλμολογικής κλινικής Οφθαλμιατρείου Αθηνών, Διευθυντής: Απόστολος Αμαριωτάκης.

Υπερχοριοειδική αιμορραγία (27 / 11 / 2001).

Βιβλιογραφική ενημέρωση σε παθήσεις του χοριοειδούς (21/04/2002).

Επιπλοκές ενδοφακών (Μάρτιος 1999).

HLA σύστημα και εφαρμογές (Μάιος 2000) .

## 12.ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ – ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

---

- **H. Messini**, M. Spyropoulou, M.Papademitropoulos, Y.Koumantaki, E.Giziaki, C. Stavropoulos, G.Palimeris, N.Markomichelakis, Ph.Kaklamanis, E. Kaklamani: HLA-B5(51) genomic analysis in Greek patients with Adamandiadis-Behcet's disease (A-BD): Correlation with certain disease characteristics. *Abstract* in Revue du Rheumatism (Engl. Ed), 63<sup>rd</sup> year – July – September 1996; N° 7-8 (Monthly), A34, 534 . *Ανακοίνωση* στο 7<sup>th</sup> International Conference on Behcet's Disease, Tunis, October 10-11 1996. *In* Hamza M' Hamed (*ed*) : Behcet's disease: *Proceedings* of the Seventh International Conference on Behcet's disease, 1997. 106-108.

- G. Vaiopoulos, G. Palimeris, **H. Messini**, V.Kaklamani, G. Stamatelos, Ph. Kaklamanis. Clinical manifestations of 63 Greek patients with Adamantiades Behçet's disease. *Ανακοίνωση* στο 7<sup>th</sup> International Conference on Behçet's Disease, Tunis, October 10-11 1996. *In* Hamza M'Hamed (*ed*): Behçet's disease: *Proceedings* of the Seventh International Conference on Behçet's Disease, 1997. 186-189.
- G. Vaiopoulos, G. Palimeris, **H.Messini**, V. Kaklamani, G. Stamatelos, Ph. Kaklamanis. Adamantiadis – Behçet's disease in 42 Greek Patients. *Abstract* in Revue du Rheumatism, Eng. Edition, 63 rd year, July-September 1996; No 7-8 (Monthly) C07, 538.
- Yvonne Koumantaki, Catherine Stavropoulos, Marylin Spyropoulou, **Helen Messini**, Miltos Papademetropoulos, Ernestini Giziaki, Nicolaos Marcomichelakis, Gerasimos Palimeris, Phaedon Kaklamanis, and Evangelia Kaklamani. HLA-B\*5101 in Greek Patients with Behçet's Disease. *Human Immunology* 59, 1998; 250 - 255.

Γ. Κοψίνης, Ι. Λαμπρόπουλος, Γ.Γεωργαρίου, Κ. Κουφαλά, **Ε. Μεσσήνη**, Ε. Εμφιεντζόγλου. Συνδυασμένη εγχείρηση καταρράκτη – γλαυκώματος με φακοθρυψία και διεγχειρητική χρήση μυτομίσινης C. *Οφθαλμολογικά χρονικά* 1: 15 – 19 : 1998. *Ανακοίνωση* στο 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Αθήνα 28/05/1997-01/06/1997.

Κ. Ρούγγας, Α. Αμαριωτάκης, Γ. Ζευκική, **Ε. Μεσσήνη**. Η εξέλιξη της υπερμετροπίας όταν αυτή συνυπάρχει με προσαρμοστικό στραβισμό από το 1<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας έως την ενηλικίωση. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Χαλκιδική 27/05-31/05 1998.

Α. Αμαριωτάκης, Σ. Σκουριώτης, **Ε. Μεσσήνη**, Ε. Παροικάκης. Μετεγχειρητική θόλωση περιφακίου στο σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό συνέδριο, Ρόδος, 26-30/05/1999.

Α. Αμαριωτάκης, Π. Μητρόπουλος, Γ. Ντούσης, **Ε. Μεσσήνη**, Α. Λουκρέζη. Συγκριτική μελέτη της εξέλιξης του οιδήματος της ωχράς σε διαβητικούς, ασθενείς που υποβλήθησαν σε φακοθρυψία ή σε εξωπεριφακική εγχείρηση του καταρράκτη, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό συνέδριο, Ρόδος, 26-30/05/1999.

Amariotakis A, Parikakis E, Katsourakis S, Skouriotis S, **Messini H**, Deligiorgis A, Patsea E. Sulcus Implantation of Foldable IOL Lenses after posterior



Capsular Rupture, 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 24-28/05/2000.

Amariotakis A, Patsea E, Parikakis E, Katsourakis S, Vourexaki M, Elkan A, **Messini H**. Posterior Capsule opacification (PCO) in association with the cataract type and pseudoexfoliation (PEX), 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 24-28/05/2000.

Ρούγγας Κ, Πατσέα Ε, Δεληγιώργης Α, **Μεσσήνη Ε**, Γράψας Α, Ζευκική Γ, Αμαριωτάκης Α : Εγχείρηση συγκλίνοντος στραβισμού. Τι προσθέτει ο τρίτος μυς. 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 24-28/05/2000.

Πατσέα Ε, Αμαριωτάκης Α, Ρούγγας Κ, Σκουριώτης Σ, **Μεσσήνη Ε**, Γεωργόπουλος Γ: Επίπτωση της θόλωσης του οπισθίου περιφακίου μετά από φακοθρυψία σε ασθενείς με ψευδοαποφολίδωση. 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 24-28/05/2000.



*Silk Route Disease* ή « νόσος της παλαιάς οδού του μεταξιού »



# ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το σύνδρομο ΑΒ είναι συστηματική, αγνώστου αιτιολογίας νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από αποφρακτική νεκρωτική αγγειίτιδα που προσβάλλει πολλά όργανα του σώματος και ιδιαίτερα τους οφθαλμούς.

Μολονότι περιπτώσεις του συνδρόμου έχουν περιγραφεί σε όλες σχεδόν τις χώρες του κόσμου, είναι περισσότερο συχνό στην Ιαπωνία, όπου αποτελεί την κυριότερη αιτία επίκτητης τύφλωσης. Γενικότερα, εμφανίζεται σε χώρες που βρίσκονται μεταξύ γεωγραφικού Βορείου πλάτους 30° έως 45°, στην Ασία και την Ευρώπη.

Το γεωγραφικό αυτό πλάτος αντιστοιχεί στην παλαιά οδό του μεταξιού (silk route), η οποία χρησιμοποιόταν από αιώνες από τους εμπόρους οι οποίοι έφερναν από την Ιαπωνία στη Δύση το πολύτιμο μετάξι. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε και πολλούς να αναφέρονται στην νόσο με την ονομασία silk route disease, ή νόσος της παλαιάς οδού του μεταξιού.

Παρά τη σχετική πρόοδο που έχει γίνει ως προς τη διάγνωση της νόσου, βασιζόμενη σε κλινικά κυρίως κριτήρια, η αιτιοπαθογένεια καθώς και η λυσιτελής θεραπεία της νόσου δεν έχουν βρεθεί.

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να διερευνήσει τη σχέση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας τάξης Ι Β (HLA-Ι Β) και ιδιαίτερα των αλληλίων του HLA-B51 στη νόσο Αδαμαντιάδη –Behçet (ΑΒ) σε Έλληνες ασθενείς και να συσχετίσει τα ευρήματα με το φύλο, την ηλικία έναρξης των κλινικών συμπτωμάτων, καθώς και με διάφορες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την επίβλεψη και συνεχή υποστήριξη και καθοδήγηση της Ομότιμης Καθηγήτριας Κας. Ευαγγελίας Κακλαμάνη. Της εκφράζω τη βαθιά ευγνωμοσύνη μου για τη συμπαράσταση, την ενθάρρυνση, την υπομονή και επιμονή και την επιστημονική αλλά και ηθική βοήθεια που μου παρείχε, από την έναρξη μέχρι και την ολοκλήρωση αυτής της μελέτης.

Στον Ομότιμο Καθηγητή Ρευματολογίας Κ. Φαίδωνα Κακλαμάνη, ο οποίος έχει αφιερώσει τη ζωή και το επιστημονικό του έργο στο σύνδρομο ΑΒ, εκφράζω επίσης τη βαθιά ευγνωμοσύνη μου για την συμπαράσταση και ανεκτίμητη βοήθεια και καθοδήγηση σε όλες τις διεργασίες της παρούσας συγγραφής.

Θερμές ευχαριστίες στην Ομότιμη Καθηγήτρια της τριμελούς Επιτροπής μου Κα. Αναστασία Τζώνου και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κα. Υβόννη Κουμαντάκη για το ενδιαφέρον και τη βοήθειά τους.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα την Κα. Μαρία Σπυροπούλου, Ιατρό Βιοπαθολόγο, νυν Διευθύντρια του Ανοσολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα», για την προθυμία, τις συμβουλές της και την πολυτιμότερη συνδρομή της στην εργαστηριακή ανάλυση του υλικού της παρούσας διατριβής.

Να επισημάνω ότι η παρούσα συγγραφή δεν θα είχε ολοκληρωθεί χωρίς την έγκριση, το ενδιαφέρον και την παρότρυνση του Καθηγητή και Διευθυντή του Εργαστηρίου, κ. Άγγελου Χατζάκη, τον οποίο και ευχαριστώ από καρδιάς.

Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ στη γραμματέα και φίλη μου κα. Κωνσταντίνα Καψούρη για την αμέριστη ουσιαστική και ηθική βοήθεια στην προσπάθειά μου.



# ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Ιστορική αναδρομή.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Επιδημιολογία.....</b>	<b>7</b>
2.1  Επιπολασμός της νόσου Αδαμαντιάδη- <i>Behcet</i> (ΑΒ) στον κόσμο.....	7
2.2. Μέση ηλικία των ασθενών με νόσο ΑΒ.....	8
2.3  Ηλικία έναρξης της νόσου.....	8
2.4  Φύλο.....	8
2.5  Οικογενής επίπτωση.....	9
<b>3. Ταξινόμηση της νόσου.....</b>	<b>10</b>
<b>4. Αιτιοπαθογένεια.....</b>	<b>11</b>
4.1  Λοιμώδεις παράγοντες.....	11
4.1.1  Ιοί.....	11
4.1.2  Βακτήρια.....	12
4.2  Γενετικοί παράγοντες.....	13
<b>5. Κλινική εικόνα.....</b>	<b>16</b>
5.1  Υποτροπιάζοντα έλκη στόματος (άφθες στόματος).....	16
5.2  Έλκη εξωτερικών γεννητικών οργάνων.....	17
5.3  Δερματικές εκδηλώσεις.....	17
5.3.1  Οζώδεις αλλοιώσεις.....	18
5.3.1.1  Αλλοιώσεις παρόμοιες με οζώδες ερύθημα.....	18
5.3.1.2  Επιπολής θρομβοφλεβίτιδα.....	18
5.3.2.  Βλατιδοφλυκταινώδεις, ακμοειδείς αλλοιώσεις, και ψευδοθυλακίτιδα.....	19
5.3.3  Άλλες δερματικές αλλοιώσεις.....	19
5.4  Δερμοαντίδραση <i>Pathergy</i> .....	19
5.5.  Οφθαλμικές εκδηλώσεις.....	19
5.5.1  Προσβολή προσθίου ημιμορίου.....	22
5.5.2  Προσβολή οπισθίου ημιμορίου.....	23
5.6.  Κινητικό (μυοσκελετικό σύστημα) .....	24
5.6.1.  Αρθρώσεις.....	24
5.6.2.  Ενθεσοπάθεια.....	26

5.6.3.	Ιερολαγονίτιδα.....	26
5.6.4.	Ινομυαλγία.....	27
5.6.5.	Μυοσίτιδα.....	27
5.7.	Αγγειακές εκδηλώσεις.....	27
5.7.1.	Προσβολή πνευμονικής αρτηρίας.....	28
5.7.2.	Θρόμβωση φλεβών.....	28
5.8.	Καρδιακές εκδηλώσεις.....	28
5.8.1.	Περικαρδίτιδα.....	29
5.8.2.	Μυοκαρδίτιδα.....	29
5.8.3.	Ενδοκαρδίτιδα.....	29
5.8.4.	Έμφραγμα μυοκαρδίου.....	30
5.9.	Εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα.....	30
5.9.1.	Κεντρικό νευρικό σύστημα.....	31
5.9.2.	Περιφερικό νευρικό σύστημα.....	31
5.10.	Ψυχιατρικές εκδηλώσεις.....	32
5.11	Πνευμονικές εκδηλώσεις.....	32
5.12	Γαστρεντερικό σύστημα.....	32
5.13	Σπάνιες εκδηλώσεις.....	33
5.14	Νόσος AB στα παιδιά.....	34
6.	Διάγνωση της νόσου.....	36
7.	Πρόγνωση της νόσου.....	38
8.	Θεραπεία.....	40
9.	Βιολογικός ρόλος του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας.....	45
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>		<b>47</b>
1.	Σκοπός.....	48
2.	Ασθενείς και μάρτυρες.....	48
3.	Μεθοδολογία.....	49
3.1.	HLA τυποποίηση.....	49
3.1.1.	Ορολογική τυποποίηση των HLA τάξης I Αντιγόνων.....	49
3.1.2.	Γονιδιακή τυποποίηση των HLA B*51 Αλληλόμορφων.....	50
3.1.2.1.	Απομόνωση του γενομικού DNA.....	50

3.1.2.2.	Προσδιορισμός των HLA γονιδίων.....	52
3.2.	Στατιστική ανάλυση.....	59
4.	Αποτελέσματα.....	60
5.	Συζήτηση.....	67
6.	Περίληψη .....	70
7.	Summary.....	71
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>		<b>72</b>

# ***ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ***

---

## 1. Ιστορική αναδρομή

Πρώτη καταγραφή των συμπτωμάτων της νόσου αναφέρεται από τον Ιπποκράτη (460-377 π.Χ.) στο βιβλίο «Περί επιδημιών κατάστασις 7(1)».

*7. Ἦσαν δέ καί ἄλλοι πυρετοί περί ὧν γεγράψεται. Στόματα πολλοῖσιν ἀφθώδεα, ἐλκώδεα. Ρεύματα περί αἰδοῖα πολλά, ἐλκώματα, φύματα ἔξωθεν, ἔσωθεν τὰ περί βουβῶνας. Ὀφθαλμῖαι ὕγραί, μακροχρόνιαι, μετά πόνων ἐπιφύσεις βλεφάρων ἔξωθεν, ἔσωθεν, πολλῶν φθείροντα τὰς ὄψιας, ἃ σύκα ἐπονομάζουσιν. Ἐφύετο δέ και ἐπί τῶν ἄλλων ἐλκῶν πολλά και ἐν οἰδοίοισιν. Ἄνθρακες πολλοί κατά θέρος και ἄλλα, ἃ σηψ καλέεται, ἐνθύματα μεγάλα ἔρπητες πολλοῖσιν μεγάλοι.*

Ἐκτοτε, ἀπό διάφορους συγγραφείς συναντάμε αναφορές που αφορούν μόνο στην προσβολή των οφθαλμών (2-4). Μετά το 1906 αναφέρεται η προσβολή των οφθαλμών με συνοδά ἄλλα συμπτώματα, ὅπως μονοαρθρίτιδα, δερματικές αλλοιώσεις και γενικά συμπτώματα (5). Ἄλλοι ερευνητές προσθέτουν αρθρίτιδα, ορχίτιδα και βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις (6). Σε σειρά εργασιών ο Gillbert (7) προσθέτει υποτροπιάζουσα αρθρίτιδα, μυαλγία, γενικά συμπτώματα, δερματικές εκδηλώσεις με προσδιορισμό της νόσου «σηπτική ιριδοκυκλίτιδα» και «ophthalmia lenta». Οι Planner και Remenofsky (8) ονομάζουν τις εκδηλώσεις «arthritis». Ἀπό την μελέτη αυτή ὅπως και ἄλλων εργασιών δεν προκύπτει ο καθορισμός συγκεκριμένης νοσολογικής οντότητας.

Ἡ αναφορά των συμπτωμάτων και η συσχέτιση με τη νόσο, περιγράφεται για πρώτη φορά ἀπό τον Βενέδικτο Αδαμαντιάδη (1875-1962) (9). Ο Αδαμαντιάδης, οφθαλμίατρος, στις 15 Νοεμβρίου 1930 στην συνεδρίαση της Ιατρικής Εταιρίας Αθηνών αναφέρθηκε σε ασθενή με την ἀκόλουθη κλινική εικόνα. Νέος, ηλικίας 20 ετών εμφάνισε ἀπό το 1925-1926 εξελκώσεις της αριστεράς κνήμης με οίδημα. Το 1927 διεγνώσθη ιρίτιδα με υπόπυο. Η ιρίτιδα υποτροπίαζε με προσβολή πότε του δεξιού και πότε του αριστερού οφθαλμού πάντοτε με υπόπυο. Παράλληλα, παρουσίαζε δερματικές εξελκώσεις οσχέου διάρκειας λίγων ημερών, οι οποίες ὅμως υποτροπίαζαν. Λόγω των υποτροπιαζουσών προσβολών των οφθαλμών και της ατροφίας του οπτικού νεύρου ἀπώλεσε την ὄρασή του. Στη συνέχεια, ο ασθενής εμφάνισε εξελκώσεις στόματος (ἀφθες) με συχνές υποτροπές, ὅπως και υποτροπιάζουσα αρθρίτιδα των γονάτων. Το υγρό της αρθρώσεως ήταν ορώδες και διαυγές με αρνητικές καλλιέργειες. Η ακτινογραφική εικόνα δεν ἔδειξε βλάβες οστικές.

Μετά το τέλος της ανακοίνωσης ακολούθησε συζήτηση. Τον λόγο έλαβε ο Βασιλόπουλος με αναφορές σε άλλους ερευνητές. Ο Αδαμαντιάδης απαντώντας τόνισε ότι «αι νόσοι τας οποίας αναφέρει ο Gilbert ως αιτιολογικά δεν αφορούν όλες τας ιρίτιδας αλλά μόνο την εν λόγω ιρίτιδα μεθ'υποπύου υποτροπιάζουσα, ήτοι αποτελεί **ιδία πλέον κλινική οντότητα**».

Τον επόμενο χρόνο (1931) η εργασία αυτή δημοσιεύθηκε στο *Annales d'occulistique* (10). Το 1931 ο Δασκαλόπουλος, οφθαλμίατρος περιέγραψε δύο ακόμη περιπτώσεις αυτής της νόσου και έδωσε την ονομασία «υποτροπιάζουσα αφθώδης ραγοειδίτιδα» (11).

Μετά την πάροδο 6 ετών από την περιγραφή της νόσου από τον Αδαμαντιάδη ο Τούρκος δερματολόγος Behçet περιέγραψε 3 ασθενείς με παρόμοια συμπτώματα και έδωσε την ονομασία «Triple Symptom Complex» και τα αποτελέσματα αυτά τα δημοσίευσε στο γερμανικό περιοδικό *Dermatologische Wochenschrift* (12). Ακολούθησαν και άλλες δημοσιεύσεις απ'τον Behçet με την ίδια ονομασία, triple symptom complex (13).

Το 1946 ο Αδαμαντιάδης πρόσθεσε άλλο ένα σύμπτωμα της νόσου, την θρομβοφλεβίτιδα των αμφιβληστροειδών αγγείων σε συνδυασμό με θρόμβωση των αγγείων των κάτω άκρων (14). Τις παρατηρήσεις του αυτές ο Αδαμαντιάδης τις δημοσίευσε στο *Annales d'occulistique* (14).

Ακολούθησαν άλλες περιγραφές της νόσου, όπως το Pathergy Test (15), η συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (16) όπως και άλλες μελέτες του συνδρόμου από πολλές χώρες και από όλες τις ηπείρους (17).

Έκτοτε, η νόσος αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως νόσος ή σύνδρομο Behçet, νόσος Adamantiades-Behçet ή νόσος της παλαιάς οδού του Μεταξιού.



## **2.Επιδημιολογία**

### **2.1. Επιπολασμός της νόσου Αδαμαντιάδη-Behçet (AB) στον κόσμο**

Η νόσος AB είναι συχνή στις χώρες της παλαιάς οδού του μεταξιού που εκτείνεται από την Άπω Ανατολή μέχρι τις χώρες της λεκάνης της Μεσογείου (17-20). Παρέχονται ενδεικτικά τα δεδομένα ορισμένων πρόσφατων μελετών (21-26).

Στην Τουρκία με το μεγαλύτερο επιπολασμό της νόσου, ο επιπολασμός κυμαίνεται μεταξύ 20 έως και 421/100.000 κατοίκους ανάλογα με την περιοχή που εξετάστηκε (21). Στην Ιαπωνία ο επιπολασμός υπολογίζεται σε 11,9/100.000 με τάση μείωσης τα τελευταία χρόνια (22). Στη Γαλλία σε πρόσφατη μελέτη ο γενικός επιπολασμός ήταν 7,2/100.000 (23). Στην ίδια μελέτη σε Βορειοαφρικανούς που ζουν στο Παρίσι ο επιπολασμός ήταν 34,6/100.000 και σε Ευρωπαίους 2,4/100.000 (23). Στην Αίγυπτο ο επιπολασμός ήταν 7,6/100.000. Σε Άραβες που ζουν στο Ισραήλ 120/100.000 και 26/100.000 (21). Στην ίδια μελέτη ο επιπολασμός μεταξύ Δρούσων που ζουν στο Ισραήλ ήταν 146/100.000 και μεταξύ Εβραίων 8,6/100.000 με ολικό επιπολασμό 15,2/100.000 (21). Στο Ιράκ ο επιπολασμός εκτιμήθηκε στο 17/100.000, στο Ιράν 80/100.000 και στη Σαουδική Αραβία 20/100.000 (24). Σε Ευρωπαϊκές χώρες όπως Σκωτία, Αγγλία, Σουηδία και Γερμανία (Γερμανοί) 0,3, 0,64, 1,2 και 1,47/100.000 (21) αντίστοιχα. Αντίθετα, οι τουρκικής καταγωγής ασθενείς που ζουν στο Βερολίνο έχουν υψηλότερο επιπολασμό 77,35/100.000 (17). Σε πρόσφατη μελέτη (2012) που αφορούσε 721 Γερμανούς ασθενείς με νόσο AB ο επιπολασμός ήταν 0,9/100.000 (25). Στη Μινεσότα των ΗΠΑ ο επιπολασμός ήταν 5,2/100.000 και η επίπτωση 0,38/100.000 (26,27). Ο επιπολασμός της νόσου στην Ισπανία ήταν 7,5, στην Ιταλία 2,5 και στην Πορτογαλία 1,53 (17). Στη χώρα μας δεν υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα. Σε περιορισμένο αριθμό ατόμων της Χαλκιδικής διαπιστώθηκε επιπολασμός 4/100.000 (28).

Τα ανωτέρω επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν την επίδραση των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Όπως αναφέρθηκε ήδη, ο επιπολασμός της νόσου σε τουρκικής καταγωγής ασθενείς της Γερμανίας ήταν 77,35/100.000. Αυτός ο επιπολασμός είναι πολύ μεγαλύτερος συγκριτικά με τον επιπολασμό της νόσου σε Γερμανούς ασθενείς (1,47/100.000), αλλά και ο μικρότερος επιπολασμός από τον αναφερόμενο σε Τούρκους ασθενείς που ζουν στην Τουρκία (21). Αντίθετα σε άλλη μελέτη από τη Χαβάη δε διαπιστώθηκε ούτε ένας ασθενής με νόσο AB σε σχέση με τον επιπολασμό της νόσου στην Ιαπωνία (29). Να σημειωθεί ότι στη Χαβάη σημαντικός αριθμός ατόμων κατάγεται από την Ιαπωνία (29). Άλλο σημαντικό στοιχείο που πρέπει να συσχετισθεί με τις επιδράσεις του περιβάλλοντος

είναι η συχνότητα προσβολής του γαστρεντερικού σωλήνα μεταξύ Ιαπώνων και Κορεατών με νόσο AB που φέρεται να είναι η μεγαλύτερη μέχρι 50% και 15% αντίστοιχα σε σχέση με άλλους πληθυσμούς όπως ο Τουρκικός με συχνότητα 0,7-5% (21).

## **2.2. Μέση ηλικία των ασθενών με νόσο AB**

Από την νόσο AB προσβάλλονται όλες οι ηλικίες με τη μεγαλύτερη συχνότητα στη 3<sup>η</sup> δεκαετία. Η επίπτωση της νόσου στα παιδιά είναι πολύ μικρότερη απ' ότι στους ενήλικες. Αναφέρονται μελέτες από Ισραήλ (30), Ελλάδα (31), Αγγλία (32), Γαλλία (33) και Τουρκία (34). Σ' αυτές τις μελέτες περιγράφεται διεξοδικά το κλινικό φάσμα της νόσου στα παιδιά όπως και οι διαφορές μεταξύ παιδιών και ενηλίκων.

Η έναρξη της νόσου μετά το 40<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας είναι σπάνια. Σε λίγες μελέτες αναφέρονται οι διαφορές με τους ενήλικες. Στις μελέτες αυτές υποστηρίζεται ότι και η πρόγνωση της προσβολής των οφθαλμών είναι καλύτερη στους υπερήλικες (35,36).

## **2.3. Ηλικία έναρξης της νόσου**

Μέση ηλικία έναρξης της νόσου στις διάφορες χώρες είναι : Ιαπωνία 35,7, Κορέα 28,8, Γερμανία 26,5, Ιράν 26,2, Κίνα 33,8, Ιράκ 29,4, Λίβανος 26, Αγγλία 24,7, Τουρκία 25,6, Γαλλία 27,6, Ισραήλ 30,7, Αίγυπτος 26.2, Ιταλία 25, Γαλλία 27.6, ΗΠΑ 31 και Ελλάδα 29 έτη (25-35).

## **2.4. Φύλο**

Οι άρρενες υπερισχύουν των θηλέων στο Ιράκ, Σαουδική Αραβία, Ιορδανία, Αίγυπτο, Μαρόκο, Ιταλία, Ελλάδα και Λίβανο (35). Οι θήλειες υπερισχύουν των αρρένων σε Κορέα, Κίνα, Ισραήλ, Ισπανία, Αγγλία και ΗΠΑ (35). Σχεδόν ίση συχνότητα αναφέρεται σε Ιαπωνία, Τουρκία, Γερμανία, Πορτογαλία (35).

Πρέπει να σημειωθεί ότι μερικά από τα στοιχεία τροποποιήθηκαν σε πρόσφατες μελέτες. Στην Ιαπωνία υπάρχει μικρή υπερίσχυση των θηλέων. Οι τουρκικής καταγωγής ασθενείς που ζουν στο Βερολίνο έχουν συχνότερα ανδροτροπισμό σε σχέση με τους Γερμανούς (θήλειες: άρρενες 1.9:1 (25)). Πιθανώς η μικρότερη συχνότητα σε μερικές εθνικές ομάδες να οφείλεται σε δυσκολίες διάγνωσης ειδικά στις γυναίκες λόγω απόκρυψης και μη αναφοράς των ελκών των εξωτερικών γεννητικών οργάνων (24).

## **2.5. Οικογενής επίπτωση**

Η οικογενής επίπτωση εμφανίζει μεγάλες διαφορές από χώρα σε χώρα. Στην Κορέα η επίπτωση είναι 15,4%. Σε Γερμανούς ασθενείς η οικογενής επίπτωση είναι 12,4% με διαφορές μεταξύ Γερμανικής και Τουρκικής προέλευσης (3,8% έναντι 14,6%) (25). Σε μελέτη 206 Ελλήνων ασθενών διαπιστώθηκαν μόνο 2 αδελφές να πάσχουν από την ίδια νόσο. Η μελέτη άμεσων συγγενών δεν κατέστη δυνατή στην έρευνα αυτή (37).

### **3. Ταξινόμηση της νόσου**

Η νόσος AB είναι πολυσυστηματική, χρόνια, υποτροπιάζουσα οντότητα που προσβάλλει όλα τα συστήματα του οργανισμού. Κατά περιόδους θεωρήθηκε ότι η νόσος AB ανήκει στις σπονδυλανθροπάθειες, αργότερα στα αυτοάνοσα νοσήματα, στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα ή στις συστηματικές αγγειίτιδες.

Η προσπάθεια να αποτελεί η νόσος μέρος των σπονδυλαρθροπαθειών απέβη ανεπιτυχής, λόγω των κλινικοεργαστηριακών διαφορών μεταξύ αυτών των νοσημάτων και της νόσου AB. Παρά ταύτα υπήρχε μια μικρή ομάδα ασθενών με χαρακτηριστικά αντιδραστικής αρθρίτιδας και καταφυσίτιδας (38). Η νόσος AB δεν θεωρείται τυπική αυτοάνοση ανωμαλία (39), διότι δεν υπάρχει υπερλειτουργία των B λεμφοκυττάρων, ή διαταραχή της ενεργότητας των T κυττάρων, δεν αναφέρεται σημαντική υπεροχή των θηλέων, οι κλινικές εκδηλώσεις είναι διαφορετικές από τα αυτοάνοσα νοσήματα και δεν διαπιστώνεται σύνδρομο Sjogren.

Το ίδιο πρόβλημα αντιμετωπίζεται με τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα (40). Τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερο γενετικό υπόστρωμα, εμφανίζονται κατά κανόνα στην παιδική ηλικία, συνοδεύονται από υποτροπιάζουσα ορογονίτιδα και περιοδικό πυρετό βραχείας διάρκειας και τα συμπτώματα αυτά δεν υποχωρούν με την πάροδο των ετών. Η συχνότητα των αγγειακών βλαβών και η προσβολή αρτηριών, φλεβών και τριχοειδών αγγείων, όπως και οι πολυσυστηματικές εκδηλώσεις της νόσου (όπως στις συστηματικές αγγειίτιδες) συνηγορούν στην κατάταξη της νόσου AB στο ευρύ φάσμα των συστηματικών αγγειίτιδων (27,41).

## **4. Αιτιοπαθογένεια**

Η νόσος AB είναι συστηματική φλεγμονώδης διαταραχή αγνώστου αιτιολογίας. Είναι γενικώς παραδεκτό ότι η νόσος είναι πολυπαραγοντική, στην οποία συμμετέχουν γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Είναι πιθανόν, ότι μικροβιακός παράγων, βακτήριο ή ιός, αποτελεί το ερέθισμα για ανάπτυξη της νόσου σε ένα άτομο με γενετική προδιάθεση (40-43).

### **4.1. Λοιμώδεις παράγοντες**

Ένα ευρύ φάσμα λοιμωδών παραγόντων έχει κατά περιόδους συσχετισθεί με τη νόσο AB χωρίς όμως να υπάρχουν αποδείξεις για τη σχέση συγκεκριμένου μικροβιακού παράγοντα που να ερμηνεύει το ευρύ φάσμα των κλινικοεργαστηριακών εκδηλώσεων της νόσου.

Σειρά ερευνητών από πολλές χώρες (Τουρκία, Κορέα, Ιαπωνία) προσπάθησαν να ταυτοποιήσουν κάποιο μικροοργανισμό, ο οποίος να προκαλεί τη νόσο και να πληροί τα κριτήρια του Koch. Αναζητήθηκαν μικροοργανισμοί στις ιστικές βλάβες και στο αίμα των ασθενών, ενώ επιχείρησαν με εμβολιασμό σε ζώα να προκαλέσουν τη νόσο (21). Είναι γνωστό ότι το δέρμα, η στοματική κοιλότητα και ο γαστρεντερικός βλεννογόνος είναι οι κύριες θέσεις από όπου μπορεί ένας μικροοργανισμός να εισχωρήσει στο σώμα.

Η παρουσία μεγάλης αναλογίας ορισμένων στελεχών στρεπτόκοκκου κυρίως στη στοματική κοιλότητα και η απομόνωση ιών από ορισμένες αλλοιώσεις της νόσου, οδήγησαν τους ερευνητές να συσχετίσουν αυτούς τους παράγοντες (ιούς, βακτήρια) με την αιτιοπαθογένεια της νόσου (21,44).

#### **4.1.1. Ιοί**

Ο Sezer υποστήριξε ότι απομόνωσε από οφθαλμικό υγρό ασθενών με νόσο AB συγκεκριμένο ιό (45). Ο ερευνητής αυτός εμβολίασε το υγρό αυτό σε ποντίκια και κουνέλια προκαλώντας συμπτώματα ομοιάζοντα με τη νόσο AB. Παρά ταύτα τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από άλλους ερευνητές.

Ο ιός του απλού έρπητα τύπου 1 (RNA συμπληρωματικό στους ιούς συμπλέγματος τύπου 1) και HSV-1 DNA ανιχνεύθηκαν στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος ασθενών με νόσο AB. Υβριδισμός *in situ* έδειξε RNA συμπληρωματικό στο HSV-1 στα περιφερικά μονοκύτταρα ασθενών με νόσο AB που είχαν προσβολή των οφθαλμών και των αρθρώσεων (46). Πιο πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης προκειμένου να διαπιστωθεί HSV-1 DNA στα λευκοκύτταρα περιφερικού αίματος ασθενών και μαρτύρων. Στους

ασθενείς με νόσο AB διαπιστώθηκε μεγαλύτερη θετικότητα (21). Στο ίδιο πείραμα επαναλήφθηκε η αναζήτηση του HSV-1 DNA στο σίελο και σε υλικό βιοψίας ελκών γεννητικών οργάνων και ακόμα σε βιοψίες εντέρου με θετικά αποτελέσματα. Όμως HSV-1 DNA δεν διαπιστώθηκε σε βιοψίες στοματικών ελκών, στα λευκοκύτταρα και στα στοματικά επιχρίσματα ασθενών με νόσο AB (21). Το αρνητικό αποτέλεσμα ενισχύεται και από την αποτυχία της θεραπείας συμπτωμάτων της νόσου με αντικά φάρμακα (acyclovir) (47). Συμπεραίνεται ότι ο ιός HSV-1 δε φαίνεται να σχετίζεται με την παθογένεια της νόσου AB (48).

Η πιθανή σχέση των ιών της ηπατίτιδας A,B,C,E μελετήθηκε σε ασθενείς με νόσο AB χωρίς όμως να τεκμηριωθεί η σχέση αυτών των ιών με την νόσο AB (49).

Η σχέση του παρβοϊού B19 με την νόσο AB ερευνήθηκε από σειρά ερευνητών τόσο σε ασθενείς όσο και σε μάρτυρες (50). Τα αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά. Το ίδιο ισχύει και για τη σχέση του μεγαλοκυτταροϊού όπως και άλλων ιών (21).

#### **4.1.2. Βακτήρια**

Οι ασθενείς με νόσο AB έχουν ιστορικό με χρόνιες εστιακές λοιμώξεις, όπως αμυγδαλίτιδα και τερηδονισμένους οδόντες (51). Διαπιστώνονται επίσης υπερευαισθησία στις δερματικές δοκιμασίες με στρεπτοκοκκικά αντιγόνα, ενώ παράλληλα αναφέρεται βελτίωση των δερματικών και αρθρικών εκδηλώσεων της νόσου μετά από χορήγηση αντιβιοτικών (52). Τα είδη στρεπτόκοκκου *S.mitis*, *S.salivarius* και *S.mutans* θεωρήθηκαν ότι ευθύνονται για τη νόσο AB. Είναι αποδεδειγμένο ότι στους ασθενείς με νόσο AB ανευρίσκονται συχνές λοιμώξεις στη στοματοφαρυγγική περιοχή. Στους ασθενείς αυτούς διαπιστώνεται παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Φαίνεται ότι η υγιεινή του στόματος είναι σημαντικός παράγοντας και η έγκαιρη θεραπεία των στοματικών λοιμώξεων συντελεί στη βελτίωση και καλύτερη πρόγνωση της νόσου (53). Διαπιστώθηκε ακόμη ότι μετά από τραυματισμό του στόματος, σε ελεύθερα βακτηρίων ποντίκια, ο *S.sanguinis* προκαλεί στοματικές και οφθαλμικές βλάβες όμοιες με τις βλάβες που έχουμε στη νόσο AB (54). Σε πρόσφατες έρευνες συσχετίστηκε η σχέση της ενολάσης με τη νόσο AB. Αναφέρθηκε επίσης, ότι η στρεπτοκοκκική A ενολάση βρέθηκε αυξημένη σε ασθενείς με νόσο AB (55) ενώ η σχέση της με τη νόσο AB δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ομάδες ερευνητών απέδειξαν ότι τα πεπτίδια 373-385, τα οποία κωδικοποιούνται από το Bes-1 DNA του *S.sanguinis* διεγείρουν την παραγωγή της IFN  $\gamma$  και ιντερλευκίνης IL-12 από τα περιφερικά μονοκύτταρα ασθενών με νόσο AB συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με οφθαλμική και νευρολογική προσβολή (21).

Από πολλά χρόνια είναι γνωστό ότι στους ασθενείς με νόσο AB ανευρίσκονται αντισώματα έναντι του σακχαρομύκητα *cerevisiae* (ASCA) και ενίοτε P-ANCA



(antineutrophil cytoplasmic antibodies). Τα αντισώματα αυτά έχουν ανευρεθεί αυξημένα σε ασθενείς με νόσο AB χωρίς όμως να είναι συνδεδεμένα με τις συστηματικές εκδηλώσεις και τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου AB (56). Εάν τα ASCA έχουν παθογενετικό ρόλο στη νόσο ή είναι απλά φαινοτυπικός δείκτης παραμένει να διευκρινισθεί σε μελλοντικές έρευνες (51). Σε πιο πρόσφατη μελέτη επιβεβαιώθηκε η υψηλή επίπτωση των ASCA στη νόσο AB. Τα επίπεδα των ASCA ήταν επίσης αυξημένα σε υγιή μέλη οικογενειών ασθενών με νόσο AB. Υπάρχει η σκέψη ότι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμμετέχουν στην όλη διεργασία (57). Να σημειωθεί ότι τα ASCA ανευρίσκονται αρκετά αυξημένα σε ιδιοπαθή νοσήματα του εντέρου (νόσος Crohn). Η νόσος Crohn εμφανίζει αρκετά χαρακτηριστικά όμοια με τη νόσο AB και τα αντισώματα αυτά μαζί με άλλα ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά μπορεί να βοηθήσουν στο διαχωρισμό των δύο αυτών νοσημάτων.

#### **4.2. Γενετικοί παράγοντες**

Η συμμετοχή γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη της νόσου AB υποστηρίζεται από πολλές μελέτες ασθενών-μαρτύρων, αλλά και από μελέτες οικογενειών με περισσότερα μέλη προσβεβλημένα από την νόσο. Την ισχυρότερη συσχέτιση με τη νόσο, σε όλες τις μελέτες έχει η πολυμορφική περιοχή του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (MHC) και ιδιαίτερα το αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA-B 51. Η συσχέτιση αυτή διαπιστώθηκε τόσο σε μελέτες με τις κλασσικές μεθόδους τυποποίησης των HLA, όσο και σε ευρείες γενετικές μελέτες GWAS (Genom Wide Association Study) χρησιμοποιώντας μεγάλο φάσμα SNPS (Single Nucleotidic polymorphism) (58,59) .

Εντούτοις, το HLA-B51 αποτελεί το 20% του γενετικού κινδύνου ακόμη και σε οικογενή περιστατικά (42) γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι και άλλοι γενετικοί παράγοντες συμμετέχουν στην ανάπτυξη της νόσου AB.

Οι γενετικοί αυτοί παράγοντες μελετούνται με σύγχρονες τεχνικές σε μεγάλο αριθμό ατόμων με ευρύ φάσμα SNPS τόσο στην περιοχή που κωδικοποιεί για τα HLA αντιγόνα, ή πλησίον της περιοχής αυτής, όσο και σε άλλες χρωμοσωμικές περιοχές. Σε όλες τις μελέτες μέχρι τώρα η ισχυρότερη συμμετοχή στην επιδεκτικότητα στη νόσο εδράζεται στην πολυμορφική περιοχή του MHC στο χρωμόσωμα 6 και ιδιαίτερα σε αυτή που κωδικοποιεί για το HLA-B51 αντιγόνο (60).

Η πρώτη συσχέτιση με το αντιγόνο HLA-B5 έγινε από τον Ιάπωνα Ohno και τους συνεργάτες του το 1973 σε μικρή ομάδα 21 ασθενών και 78 υγείων μαρτύρων (61). Η μελέτη επαναλήφθηκε από πολλούς ερευνητές σε διάφορες εθνικές ομάδες και σε σχετικά πρόσφατη μεταανάλυση διαπιστώθηκε συνιστάμενος Σχετικός Λόγος 5,78 για το HLA-B5/51 (62). Εντούτοις, ο μηχανισμός συμμετοχής του HLA-B51

στην παθογένεια της νόσου δεν έχει διευκρινισθεί. Διασταυρούμενες αντιδράσεις με αυτοαντιγόνα π.χ. retinals, όπως αλληλοεπίδραση μεταξύ KIRS/KILLER προσομοιάζοντες ανοσοσφαιρίνης (immunoglobulinlike) υποδοχείς που εκφράζονται στα NK & γδ + T-κύτταρα και στο HLA – B51 έχουν προταθεί σαν πιθανός παθογενετικός μηχανισμός (63). Δεδομένου ότι τα HLA αντιγόνα είναι διαμεμβρανικά μόρια που συνδέουν και παρουσιάζουν το αντιγόνο στο T-λεμφοκύτταρο προτείνεται ότι το HLA–B 51 συμβάλλει στην ανάπτυξη νόσου AB, λόγω ισχυρής συγγένειας αυτού του αντιγόνου με επιτόπους εξωγενών παραγόντων όπως βακτηρίων ή ιών (59,65). Εντούτοις, υπάρχουν μελέτες, οι οποίες ενοχοποιούν και άλλα μη MHC γονίδια, τα οποία βρίσκονται κοντά στον MHC-I τόπο στο χρωμόσωμα 6. Σε μελέτες κυρίως από την Ιαπωνία το γονίδιο που κωδικοποιεί για το MICA και εντοπίζεται 46 kb κεντρομεριδιακά του HLA-B γονιδίου βρέθηκε να είναι προδιαθεσικός παράγων για την ανάπτυξη της νόσου (65). Αυτό οφείλεται στο ότι πιθανώς λειτουργεί ως συνδέτης των Vδ1 γδ-T λεμφοκυττάρων (66). Η πιθανότητα πρωτογενούς συσχέτισης του MICA-A6 με τη νόσο AB ήταν μικρότερη σε ασθενείς από την Ελλάδα (67) και δε διαπιστώθηκε σε Ισπανούς πάσχοντες από την νόσο AB (68).

Σε μεταγενέστερη ευρύτερη ανάλυση του γενετικού πολυμορφισμού του εξωκυτταρικού τμήματος (a1, a2 και a3) του MICA η συσχέτιση μεταξύ MICA και νόσου αποδόθηκε πιθανώς στην ισχυρή διαταραχή ισορροπίας σύνδεσης (linkage disequilibrium) του γονιδίου HLA–B51 και του MICA (69,70). Επομένως, το αντιγόνο MICA δεν φαίνεται ότι συνδέεται άμεσα με την αιτιοπαθογένεια της νόσου AB και απαιτούνται ευρύτερες γονιδιακές μελέτες.

Σε ευρεία γενομική μελέτη συσχέτισης σε Ιάπωνες διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ HLA- A 26 γονιδίου και νόσο AB. Η συσχέτιση αυτή ήταν ανεξάρτητη του HLA-B51 (71). Ανάλογα ευρήματα έχουν διαπιστωθεί και σε άλλες πληθυσμιακές ομάδες (60). Οι πιο πρόσφατες ευρείες γενετικές μελέτες συσχέτισης (GWAS) έγιναν χρησιμοποιώντας μεγάλο αριθμό SNPS τόσο σε ασθενείς και μάρτυρες από την Ιαπωνία όσο και από άλλες χώρες όπως Τουρκία, Ελλάδα και Ισπανία (58,59). Οι Mizuki και συν (59) ανέλυσαν 320.438 SNPS σε 611 πάσχοντες και 737 μάρτυρες. Η HLA-B περιοχή έδειξε την περισσότερο σημαντική συσχέτιση με τη νόσο AB (rs 4959053,  $P=1.8 \times 10^{-26}$ ) Εντούτοις, σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε και σε περιοχή που καθορίζει τον HLA-A τόπο ανεξάρτητα του HLA-B. Ακολούθως μελετήθηκαν SNPS έξω από τον HLA τόπο και διαπιστώθηκαν 54 SNPS σε 35 ξεχωριστούς τόπους να έχουν σχέση με τη νόσο. Μεταξύ αυτών των SNPS τρία από τα τέσσερα επικρατούντα εδράζονται στο χρωμόσωμα 1p31.33 και το τέταρτο εδράζεται στο χρωμόσωμα 1q32.1. Σημαντική συσχέτιση διαπιστώθηκε για το rs 12119179 ( $P=2.7 \times 10^{-8}$ ) το οποίο εδράζεται στη 47-kb περιοχή μεταξύ IL 23R (που κωδικοποιεί για τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης 23) και IL 12 RB2 (που κωδικοποιεί

για τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης 12, beta 2). Ισχυρή συσχέτιση παρατηρήθηκε επίσης για το rs 1554286 που βρίσκεται στο γονίδιο IL 10 (που κωδικοποιεί για την ιντερλευκίνη 10) ( $P=8.0 \times 10^{-8}$ ) στο χρωμόσωμα 1q32.1.

Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε ευρεία γενομική μελέτη από τους Remmense και συν (58). Η μελέτη αυτή έγινε σε 1215 Τούρκους ασθενείς και 1278 μάρτυρες και χρησιμοποιήθηκαν 311459 αυτοσωματικά SNPS. Τα περισσότερο σημαντικά συσχετιζόμενα SNPS ( $P<10^{-44}$ ) εδράζονταν στο χρωμόσωμα 6 στην HLA περιοχή.

Το γονίδιο HLA-B51 βρέθηκε σε 59,1 % των πασχόντων και 29,3 % των μαρτύρων ( $\Sigma.\Lambda. = 3,49$ ). Το HLA-B51 είχε την μεγαλύτερη συσχέτιση με τη νόσο από οποιαδήποτε άλλο SNP.

Η συχνότητα του HLA-B51 γονιδίου ήταν 0,352 στους ασθενείς και 0,159 στους μάρτυρες ( $P=1,44 \times 10^{-54}$ ). Επίσης, τρία SNPS στην περιοχή HLA-A βρέθηκε να έχουν συσχέτιση με τη νόσο AB, ανεξάρτητα από το HLA-B51, μετά από έλεγχο για την επίδραση του HLA-B51. Σε προγενέστερη μελέτη είχε διαπιστωθεί σε Ιάπωνες θετική συσχέτιση του HLA-B51 γονιδίου με τη νόσο AB (71). Επίσης, διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση για ένα μη-HLA SNP, rs 936551 ( $p=5,29 \times 10^{-8}$ ) εντοπιζόμενο στο χρωμόσωμα 4 στην περιοχή του εκκινητού του CPLX1. Η CPLX1 κωδικοποιεί για την complexin-1 έναν ρυθμιστή της εξωκυτταρώσεως κατά την σύντηξη της μεμβράνης των κυστιδίων.

Διαπιστώθηκε επίσης ποικιλία rs 1518111 σε περιοχή που κωδικοποιεί για την IL-10, η οποία συσχετίζεται με την νόσο AB, και η οποία έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη έκφραση του RNA και μικρότερη παραγωγή πρωτεΐνης. Είναι γνωστό ότι η κυτταροκίνη αυτή έχει αντιφλεγμονώδη δράση και επομένως η μειωμένη παραγωγή βοηθά στη δημιουργία φλεγμονής. Τέλος, διαφορές παρατηρήθηκαν και στην περιοχή που κωδικοποιεί για τον IL 23R & IL12RB2.

Οι γενοτυπικές αυτές διαφορές ως προς την IL-10, IL23R, IL12RB2 διαπιστώθηκαν και σε ασθενείς από την Μέση Ανατολή, την Ασία, και την Ευρώπη, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας (58).

Οι μέχρι σήμερα μελέτες σε μεγάλο αριθμό ασθενών, από διάφορες χώρες έχουν διαπιστώσει διαφορές είτε στα αντιγόνα HLA, τα οποία ως γνωστό συμμετέχουν στην παρουσίαση του αντιγόνου στα T-λεμφοκύτταρα, είτε σε ιντερλευκίνες που έχουν σχέση με την ανοσιακή απάντηση και τη φλεγμονή.

## 5. Κλινική εικόνα

### 5.1. Υποτροπιάζοντα έλκη (άφθες) στόματος

Αν και το ενδιαφέρον για την νόσο ΑΒ έχει αυξηθεί σημαντικά, η θεραπευτική αντιμετώπισή της παραμένει ακόμα σε μεγάλο βαθμό εμπειρική (72). Μέχρι τώρα ελάχιστες διπλές τυφλές δοκιμασίες έχουν δημοσιευθεί και αυτό δημιουργεί πρόβλημα για τη σωστή χορήγηση των φαρμάκων.

Τα έλκη στόματος (άφθες) είναι το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου και περιλαμβάνεται στα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου (73). Προκειμένου βέβαια οι άφθες να αποτελούν κριτήριο της νόσου απαιτείται να εμφανιστούν τουλάχιστον τρεις φορές το χρόνο και ένα ποσοστό 97% των ασθενών πληροί αυτό το κριτήριο (73). Οι άφθες στόματος αναφέρονται στη βιβλιογραφία σε αναλογία 60-90% σαν πρώτο σύμπτωμα (74,75). Μεταξύ αρρένων και θηλέων δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά (75). Οι άφθες στόματος προηγούνται των άλλων συμπτωμάτων κατά μέσο όρο 7-9 χρόνια (76). Κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου, άφθες διαπιστώνονται στο σύνολο των ασθενών (100%) (75,77,78). Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν ελάχιστα μικρότερη αναλογία (92-99%) (79,80,81).

Οι άφθες είναι επώδυνες, αβαθείς, στρογγυλές, ωοειδείς και καλύπτονται από κιτρινωπές ψευδομεμβράνες περιβαλλόμενες από ερυθρά περιφέρεια. Άφθες αναπτύσσονται σ' όλα τα σημεία του στόματος, πιο συχνές όμως είναι στα χείλη, στα ούλα, στη γλώσσα και στη μαλακή υπερώα (75). Σπάνια ανευρίσκονται στις αμυγδαλές και στο φάρυγγα. Από πλευράς μεγέθους διακρίνονται σε μεγάλες, μικρές και ερπητοειδείς. Μεγάλες άφθες ανευρίσκονται στο 5%, μικρές στο 75% και ερπητοειδείς στο 20 % (75,82). Κατά το ίδιο χρονικό διάστημα είναι δυνατόν να υπάρχουν περισσότερες από μια, διαφόρων μεγεθών. Άλλοι ερευνητές αναφέρουν συχνότητα των μικρών αφθών σε ποσοστό 85-90% (83).

Οι μικρές άφθες έχουν διάμετρο 10 χιλ. και διαρκούν 5-10 ημέρες. Μετά την ίασή τους κατά κανόνα δεν καταλείπεται ουλή. Οι μεγάλες έχουν διάμετρο 1-3 εκ., είναι πιο βαθιές, υποχωρούν βραδύτερα και μετά την ίασή τους μπορεί να παραμείνει ουλή, αν και στους δικούς μας ασθενείς ουδέποτε συνέβη αυτό. Οι ερπητοειδείς άφθες έχουν διάμετρο 1-3 χιλ. και είναι αρκετά επώδυνες. Σε κάθε έκθυση ο αριθμός ποικίλλει από μία άφθα μέχρι πολλές, με κύριο γνώρισμα τις συχνές υποτροπές. Με την πάροδο των χρόνων διαπιστώνεται μείωση της συχνότητας εμφάνισης των αφθών μέχρι και εξαφάνισή τους.

Σε παλαιότερη μελέτη από το Ισραήλ που αφορά 36 ασθενείς με νόσο ΑΒ αναφέρονται υποτροπές περισσότερο από τρεις φορές το χρόνο. Στη μελέτη αυτή η συχνότητα των μεγάλων αφθών αναφέρεται στο 50% (84). Οι άφθες, δε σχετίζονται

με τη βαρύτητα της νόσου (84,85). Επίσης, δεν παρατηρούνται γεωγραφικές διαφορές (86). Σε πρόσφατη μελέτη, αλλά σε περιορισμένο αριθμό ασθενών (30 ασθενείς) συμπεραίνεται ότι η συχνή εμφάνιση ελκών στόματος κατά τα αρχικά στάδια της νόσου μπορεί να προδικάζει τη προσβολή μεγάλων οργάνων του σώματος στους άρρενες ασθενείς με νόσο AB (87). Προδιαθεσικός παράγοντας αποτελεί ο τραυματισμός του στόματος, η λήψη φαρμάκων, ψυχικοί και άλλοι παράγοντες. Από τεκμηριωμένες μελέτες διαπιστώθηκε ότι οι άφθες στόματος μειώνονται σε αριθμό και μέγεθος σ'εκείνους τους ασθενείς που καπνίζουν (88). Μετά τη διακοπή του καπνίσματος υποτροπιάζουν (89). Άφθες στόματος ανευρίσκονται σε φυσιολογικό πληθυσμό όπως και στα ιδιοπαθή νοσήματα του εντέρου.

## **5.2. Έλκη εξωτερικών γεννητικών οργάνων**

Τα έλκη των γεννητικών οργάνων είναι άλλο ένα σημαντικό κλινικό χαρακτηριστικό της νόσου AB. Είναι ακόμη πιο ειδικό δαγνοστικό κριτήριο της νόσου εκτός από τις άφθες (73). Τα έλκη των γεννητικών οργάνων αναφέρονται σαν πρώτο σύμπτωμα της νόσου σε ποσοστό 10 % για τους άρρενες και 1,4 % για τις θήλεις (75). Αντίθετα η συχνότητά τους κυμαίνεται μεταξύ 60,3% και 88,1% (74-78,80,81). Τα έλκη αυτά εμφανίζονται σαν βλατιδοφλυκταινώδεις αλλοιώσεις ή περιγεγραμμένη νέκρωση. Είναι αρκετά επώδυνα, πιο μεγάλα από τις άφθες στόματος, υποτροπιάζουν σπανιότερα, διαρκούν περισσότερο χρόνο, συνήθως 2-4 εβδομάδες και μετά την ίαση τους καταλείπεται ουλή ή λευκωπή περιοχή (75). Στους άρρενες εντοπίζεται στο όσχεο (89%), σπάνια στο πέος (5%) και πιο σπάνια γύρω από το όσχεο ή στην περιοχή του πρωκτού. Στις θήλεις ανευρίσκονται στα μεγάλα χείλη του αιδοίου (71%), στα μικρά (10%) και σπάνια στον κόλπο ή στον αυχένα της μήτρας. Σε πρόσφατη μελέτη οι άρρενες εμφάνιζαν σε μεγαλύτερη αναλογία έλκη γεννητικών οργάνων σε σχέση με τις θήλεις (65,4 % έναντι 51,4%), χωρίς όμως η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική (75).

## **5.3. Δερματικές εκδηλώσεις**

Οι δερματικές εκδηλώσεις στη νόσο AB κατατάσσονται στις εξής ομάδες (83):

### **5.3.1. Οζώδεις αλλοιώσεις.**

#### **5.3.1.1. Αλλοιώσεις παρόμοιες με οζώδες ερύθημα.**

#### **5.3.1.2. Επιπολής θρομβοφλεβίτιδα**



### **5.3.2. Βλατιδοφλυκταινώδεις, ακμοειδείς αλλοιώσεις και ψευδοθυλακίτιδα.**

### **5.3.3. Άλλες δερματικές αλλοιώσεις.**

Η συχνότητα των δερματικών βλαβών κυμαίνεται από 38-99% των ασθενών με νόσο AB, αν και υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάλογα με τη χώρα (75,90,91).

Οι βλατιδοφλυκταινώδεις και οι αλλοιώσεις σαν οζώδες ερύθημα είναι οι πιο συχνές εκδηλώσεις της νόσου (92). Ο συνδυασμός βλατιδοφλυκταινωδών αλλοιώσεων με αλλοιώσεις προσομοιάζουσες με οζώδες ερύθημα, είναι επίσης συχνός και παρατηρείται στην ίδια συχνότητα σε ενήλικες και παιδιά (91,93).

Αναλυτικότερα:

#### **5.3.1. Οζώδεις αλλοιώσεις**

##### **5.3.1.1. Αλλοιώσεις παρόμοιες με οζώδες ερύθημα**

Οι αλλοιώσεις αυτές χαρακτηρίζονται από την παρουσία ερυθρών, ευαίσθητων, ερυθματοειδών μη ελκωτικών οζιδίων 1-5 εκ. διαμέτρου και εντοπίζονται κυρίως στα κάτω άκρα. Η συχνότητά τους ανέρχεται στο 50% των ασθενών (74,94) αν και έχει αναφερθεί σε μερικές χώρες συχνότητα κυμαινόμενη από 26-47,6 % (77,78). Είναι συχνά συμμετρικές και εντοπίζονται στην πρόσθια επιφάνεια των κνημών, σπανιότατα δε στον αυχένα, πρόσωπο, γλουτούς και ποδοκνημική περιοχή (95).

Οι οζώδεις αυτές αλλοιώσεις είναι πιο συχνές στις θήλεις απ'ότι στους άρρενες (78 έναντι 42,9 %) (75,96). Ύφεση παρατηρείται σε 1-6 εβδομάδες και μετά την υποχώρησή τους πιθανόν να παραμείνει χρωστική που μοιάζει με εκχυμώσεις. Το οζώδες ερύθημα υποτροπιάζει και παρατηρείται σε σειρά άλλων νοσημάτων (83). Ιστολογικά χαρακτηρίζεται σαν φλεγμονώδης βλάβη πολυμορφοκυτταρικής αγγειίτιδας χωρίς σχηματισμό κοκκιώματος (95).

##### **5.3.1.2. Επιπολής θρομβοφλεβίτιδα**

Είναι ο πιο συνηθής τύπος φλεβικής προσβολής στη νόσο AB (97). Εμφανίζεται ως ψηλαφητή, επώδυνη, υποδόρια με πιθανή ερυθρότητα δέρματος. Δεν είναι σπάνιο να υποτροπιάζει. Η επιπολής θρομβοφλεβίτιδα αποδεικνύει βαριά νόσο και μπορεί να συνοδεύεται από εν τω βάθει θρόμβωση ή και θρόμβωση αγγείων σε



άλλο σημείο του σώματος. Οι θρομβοφιλικό παράγοντες δεν αποτελούν κύρια αιτία της θρόμβωσης (98).

### **5.3.2. Βλατιδοφλυκταινώδεις, ακμοειδείς αλλοιώσεις και ψευδοθυλακίτιδα.**

Οι βλατιδοφλυκταινώδεις και ακμοειδείς αλλοιώσεις είναι συχνές δερματικές αλλοιώσεις στη νόσο AB και διαπιστώνονται σε ποσοστό 30-96% (90,91,92). Η συχνότητα της ψευδοθυλακίτιδας κυμαίνεται από 29,2-62,5 % (77,80). Οι ακμοειδείς αλλοιώσεις παρουσιάζονται σε διάφορες μορφές, σαν όζοι, βλατίδες και φλύκταινες. Οι ακμοειδείς αλλοιώσεις έχουν πολύμορφα χαρακτηριστικά, διαρκούν ημέρες ή εβδομάδες και υποτροπιάζουν. Η σχέση των βλατιδοφλυκταινωδών αλλοιώσεων και της αρθρίτιδας είναι αρκετά συχνή (99). Οι φλυκταινώδεις αλλοιώσεις φαίνεται ότι δεν είναι στείρες (100). Τα κύρια ευρισκόμενα βακτήρια είναι ο σταφυλόκοκκος αλλά και άλλα.

### **5.3.3. Άλλες δερματικές αλλοιώσεις**

Σπάνια απαντάται το σύνδρομο Sweet, ελκωτικές αλλοιώσεις λόγω αγγειίτιδας και ψηλαφητή πορφύρα (83).

## **5.4. Δερμοαντίδραση Pathergy**

Η αντίδραση αυτή προκαλείται μετά από τραυματισμό του δέρματος με βελόνη 20 gauge σε λοξή θέση και σε 3 σημεία στο κάθε αντιβράχιο. Μετά από 48 ώρες δύναται να παρατηρηθεί ερύθημα ή και βλατίδα. Η δερμοαντίδραση αυτή δεν έχει σχέση με την ενεργότητα της νόσου ή με κάποια ιδιαίτερη κλινική εκδήλωση, (15,101) είναι όμως πιο έντονη και πιο συχνά θετική μεταξύ αρρένων (102).

Το Pathergy Test είναι ένα από τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου AB (73) χωρίς όμως να είναι παθογνωμονικό στοιχείο της νόσου. Έχει περιορισμένη αναπαραγωγικότητα και παρατηρείται μεγάλη γεωγραφική ποικιλία με πολύ μικρή θετικότητα σε περιοχές με μικρή επίπτωση της νόσου AB (103). Στις δικές μας περιπτώσεις η θετικότητα ήταν 37,3% και σε άλλες χώρες κυμαίνεται από 33,7 (80) μέχρι 56,1 % (78).

## **5.5. Οφθαλμικές εκδηλώσεις**

Η γενική συχνότητα των οφθαλμικών εκδηλώσεων υπολογίζεται στο 50% των ασθενών με νόσο AB (104). Μπορεί όμως να ανέλθει στο 70% μεταξύ αρρένων και ασθενών νέας ηλικίας, ενώ υπολογίζεται στο 30% μεταξύ ηλικιωμένων και θηλέων (18,96). Σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη η νόσος AB ήταν η πιο συχνή διάγνωση

(32%) γενικώς μεταξύ ασθενών με ραγοειδίτιδα σε διάφορα μέρη της Τουρκίας (105). Η οφθαλμική προσβολή απαντάται κυρίως στα πρώτα χρόνια της πορείας της νόσου (106). Η αμφοτερόπλευρη προσβολή υπολογίζεται περίπου σε 3/4 με 4/5 των ασθενών. Στο τέλος των δύο δεκαετιών 87% των αρρένων και 71% των θηλέων παρουσίασαν αμφοτερόπλευρη προσβολή.

Η οφθαλμική προσβολή σε ασθενείς με νόσο AB είναι συνήθως πανραγοειδίτιδα και αμφιβληστροειδίτιδα. Στα πρώιμα στάδια η νόσος εκδηλώνεται με ελαφρά διαταραχή της όρασης, ελαφρά ερυθρότητα, άλγος βολβού, φωτοφοβία και δακρύρροια και τα συμπτώματα αυτά διαρκούν λίγες ημέρες. Καθώς η νόσος προχωρεί, παρατηρείται μεγαλύτερη διαταραχή της όρασης μέχρι αδυναμία αντίληψης φωτός ή και τύφλωση. Οι υφέσεις και εξάρσεις της νόσου είναι συνήθεις και αφορούν τον ένα ή και τον άλλον οφθαλμό. Η φλεγμονή που περιορίζεται στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού χαρακτηρίζεται ως μη ειδική ιριδοκυκλίτιδα. Το υπόπυο όταν υπάρχει, αποτελεί παθολογικό σημείο ενεργότητας και οφείλεται σε συλλογή ινικής και πυκνού κυτταρικού διηθήματος στο κατώτερο μέρος του προσθίου θαλάμου. Αποτελείται από πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, φλεγμονώδη στοιχεία και τμήματα ιστού. Απαντάται σε 6-12 % των ασθενών με οφθαλμική προσβολή (107). Άλλα λιγότερο συχνά ευρήματα στον πρόσθιο θάλαμο είναι οι άφθες του επιπεφυκότα, η επισκληρίτιδα κ.α. (108).

Ενδεικτικά, σε μελέτη 180 Ελλήνων ασθενών με νόσο AB (356 οφθαλμοί) καταγράφεται το είδος και το ποσοστό εμφάνισης οφθαλμικών εκδηλώσεων, καθώς και ο αριθμός των προσβεβλημένων οφθαλμών (Πίνακας I).

**Πίνακας I: Οφθαλμικές εκδηλώσεις 180 ενηλίκων Ελλήνων ασθενών με νόσο AB (356 οφθαλμοί) (109).**

<b>Οφθαλμικές εκδηλώσεις</b>	<b>οφθαλμοί</b>	<b>%</b>
Υποτροπιάζουσα ιριδοκυκλίτιδα	356	100,00
Υπόπυο (τουλάχιστον άπαξ)	284	79,77
Αγγειακή νεκρωτική προσβολή χοριοαμφ/δούς	356	100,00
Πλήρης απόφραξη Κ.Φ.Α.	31	8,70
Προσβολή κεντρικής περιοχής	82	23,03
Αποκόλληση αμφ/δούς	12	3,37
Υπερτονία ή δευτεροπαθές γλαύκωμα	22	6,17
Καταρράκτης (εν εξελίξει ή πλήρης)	145	40,73
Αιμορραγία υαλοειδούς	32	8,98
Ατροφία οπτικής θηλής	74	20,78
Φθίση βολβού	13	3,65

Η προσβολή του οφθαλμού γενικά είναι πιο συχνή κι έχει πιο βαριά πρόγνωση στους άρρενες απ' ότι στις θήλειες. Η οφθαλμική προσβολή σαν πρώτο σύμπτωμα της νόσου υπολογίζεται στο 10-13% (110,111). Σε αδημοσίευτες παρατηρήσεις Ελλήνων ασθενών το ποσοστό υπολογίστηκε στο 9% και αφορά κυρίως γυναίκες. Είναι χρήσιμο να ταξινομήσουμε τα συμπτώματα και τα ευρήματα της νόσου, έτσι όπως συσχετίζονται με την ανατομική θέση της προσβολής στον οφθαλμό, έχοντας υπόψη μας την ταξινόμηση της ραγοειδίτιδας κατά τον Etienne (112).

## **Ταξινόμηση Ραγοειδίτιδας (112)**

### **Πρόσθια ιριδοκυκλίτιδα (ίριδα και ακτινωτό)**

- Ιρίτιδα
- Πρόσθια κυκλίτιδα
- Ιριδοκυκλίτιδα

### **Διάμεση ραγοειδίτιδα (περιφερική αμφιβληστροειδίτιδα και pars planitis)**

- Pars planitis
- Οπίσθια κυκλίτιδα
- Υαλίτιδα
- Βασική Ρετινοχοριοειδίτιδα.

### **Οπίσθια ραγοειδίτιδα (χοριοειδής ή αμφ/δής)**

Εστιακή, πολυεστιακή ή διάχυτη χοριορετινίτιδα, ρετινοχοριοειδίτιδα, νευροραγοειδίτιδα,

### **Πανραγοειδίτιδα (γενικευμένη φλεγμονή σε όλο το ραγοειδή)**

#### **5.5.1 Προσβολή προσθίου ημιμορίου**

Η πρόσθια ραγοειδίτιδα (ιριδοκυκλίτιδα) είναι η συχνότερη οφθαλμική εκδήλωση της νόσου ΑΒ με συχνή εμφάνιση υποπύου. Το υπόπυο εντοπίζεται στο κατώτερο τμήμα του πρόσθιου θαλάμου λόγω βαρύτητας. Απορροφάται σε λίγες ημέρες (2-3) και δεν καταλείπει τοπικά βλάβες. Άτυπο υπόπυο παρατηρείται χωρίς υπεραιμία του επιπεφυκότα και ονομάζεται λευκό υπόπυο. Κατά την εξέταση με σχισμοειδή λυχνία, ανευρίσκονται κύτταρα, ιζήματα στο ενδοθήλιο του κερατοειδούς και οπίσθιες συνέχειες της ίριδος με τον κρυσταλλοειδή φακό. Η ίριδα είναι υπεραιμική και οίδηματώδης με αιμορραγικές και ατροφικές εστίες στρώματος. Η περικεράτια φλεγμονή είναι μικρή. Ο επιπεφικότας και ο κερατοειδής είναι φυσιολογικοί ή μπορεί να συνυπάρχει υπεραιμία του επιπεφικότα ή νηματοειδής κερατίτιδα. Ο φακός εμφανίζει εναποθέσεις χρωστικής και λιγότερο δευτερογενή θόλωση φακού. Ο καταρράκτης είναι συνήθως οπίσθιος, υποκαψικός. Ακόμη μπορεί να εμφανισθεί γλαύκωμα κλειστής γωνίας λόγω περιφερικών πρόσθιων συνεχειών. Δευτεροπαθές γλαύκωμα αναπτύσσεται στο 11 % των ασθενών με οφθαλμική προσβολή (113). Το γλαύκωμα μπορεί να είναι αποτέλεσμα νεοαγγείωσης της ίριδας,

ασύνηθες εύρημα στη νόσο AB ή συνέπεια της τοπικής χρήσης κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της φλεγμονής.

### **5.5.2. Προσβολή οπίσθιου ημιμορίου**

Πρόκειται για φλεγμονή του υαλοειδούς με τη μορφή διάχυτης θολερότητας (haze) ή παρουσίας κυττάρων και είναι το κύριο εύρημα από το οπίσθιο τμήμα που οφείλεται σε βλάβη του φραγμού αίματος –αμφ/δούς.

Η θόλωση του υαλοειδούς οφείλεται σε πρωτεϊνική διαρροή προερχόμενη από το ακτινωτό σώμα, τον χοριοειδή και τον αμφιβληστροειδή. Είναι το πιο ευαίσθητο σημείο μιας οξείας φλεγμονής του οπίσθιου τμήματος (114). Κύτταρα ανευρίσκονται στο υαλοειδές, ακόμη και στη διάρκεια οξείας προσβολής. Όμως δεν είναι παθογνωμικά της οξείας φλεγμονής όπως είναι στο πρόσθιο ημιμόριο (114).

Η προσβολή του χοριοαμφιβληστροειδούς είναι το πιο επικίνδυνο σημείο γιατί μπορεί να οδηγήσει σε μείωση όρασης ή και τύφλωση. Κύριο κλινικό σημείο της νόσου είναι η νεκρωτική αποφρακτική αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς, η οποία προσβάλλει τα αρτηρίδια και τις φλέβες του οπίσθιου τμήματος του οφθαλμού και συνοδεύεται από φλεγμονώδη ευρήματα (115). Η προσβολή του αμφιβληστροειδούς είναι αναπόφευκτη σε ασθενείς με προσβολή του οπισθίου τμήματος και προκαλεί περισσότερη νοσηρότητα από ότι η βλάβη του ραγοειδούς. Αυτή εκδηλώνεται με επιπολείς ή εν τω βάθει αιμορραγικές εστίες του αμφιβληστροειδούς, περιαγγειακές διηθήσεις των φλεβών, ιδίως στην περιφέρεια αλλά και στον οπίσθιο πόλο ή και κυστεοειδές οίδημα ωχράς κηλίδος (CME). Μπορεί να παρατηρηθεί απόφραξη κλάδου φλέβας ή πιο σπάνια απόφραξη της κεντρικής φλέβας ή της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς. Η βλάβη του οπισθίου τμήματος συνήθως, προσβάλλει τον αμφιβληστροειδή και τα αγγεία. Υπεραιμία και οίδημα της οπτικής θηλής παρατηρείται συνήθως μαζί με άλλα ευρήματα από τον οπίσθιο πόλο. Μεμονωμένο οίδημα θηλής αποτελεί συνήθως εκδήλωση θρόμβωσης του σηραγγώδους κόλπου (116).

Η οπίσθια αποκόλληση του υαλοειδούς είναι άλλο επακόλουθο. Πολλαπλή υποτροπιάζουσα αγγειοαποφρακτική προσβολή μπορεί βαθμιαία να οδηγήσει σε διάχυτες ατροφικές αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδούς (114). Επίσης, μικροαγγειίτιδα με νεοαγγείωση της οπτικής θηλής, προκαλεί προοδευτική ατροφία του οπτικού νεύρου.

**Σε οξείες προσβολές** διαπιστώνεται οίδημα και αιμορραγία με συνοδό φλεγμονώδη εξιδρώματα του υαλοειδούς. Στην οξεία φλεγμονώδη φάση, ανευρίσκονται ουδετερόφιλα, εικόνα αγγειίτιδας στην ίριδα και το ακτινωτό και στα χοριοειδικά αγγεία διάχυτη περιαγγειακή διήθηση από ουδετερόφιλα.

Στις υποτροπές έχουμε περιαγγειακή διήθηση από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα στα αγγεία της ίριδος και του αμφιβληστροειδούς. Στην **τελική φάση** παρατηρείται ίνωση και αγγειακή οφθαλμική απόφραξη (117).

Πολλαπλές υποτροπές αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων οδηγούν σε μόνιμες βλάβες, κυρίως στην ωχρά κηλίδα και το οπτικό νεύρο με τη μορφή:

- Προαμφιβληστροειδικής μεμβράνης
- Νεοαγγείωσης ωχράς κηλίδος
- Κυστεοειδούς οιδήματος ωχράς κηλίδος
- Ατελούς οπής ωχράς κηλίδος ή
- Ατροφίας της οπτικής θηλής

Ο χρόνος που μεσολαβεί από την εκδήλωση της οφθαλμικής προσβολής μέχρι την απώλεια της όρασης, υπολογίζεται σε 5 έτη.

Η αγγειογραφία με ινδοκυανίνη διαγιγνώσκει τις χοριοειδικές αγγειακές αλλοιώσεις στον οπίσθιο πόλο (118). Διαπιστώνεται υπέρ και/ή υποφθορισμός λόγω διαφυγής στα χοριοειδικά αγγεία και ακανόνιστα κενά πλήρωσης του χοριοειδούς (119).

Τα αμφιβληστροειδικά αγγεία διαστέλλονται και είναι διαπερατά στη φλουροσεΐνη. Εκτός από τη φλουροαγγειογραφία άλλη διαγνωστική μέθοδος είναι το OCT και η έγχρωμη Doppler υπερηχογραφία (120).

Να σημειωθεί ότι παρά την έγκαιρη ιατρική επέμβαση προοδευτική απώλεια όρασης και ακόμη ολική τύφλωση μπορεί να παρατηρηθεί σε μερικές περιπτώσεις λόγω ανεπανόρθωτης βλάβης του οπτικού δίσκου και του αμφιβληστροειδούς (114). Η θεραπεία της οφθαλμικής προσβολής θα αναφερθεί στο γενικό κεφάλαιο «Η θεραπεία της νόσου».

## **5.6. Κινητικό (μυοσκελετικό) σύστημα**

Οι εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα ταξινομούνται σε αρθραλγία, αρθρίτιδα (μονο, ολιγο, πολυ) τενοντίτιδα (καταφυσίτιδα), ιερολαγονίτιδα και μυοσίτιδα.

### **5.6.1 Αρθρώσεις**

Η αρθραλγία είναι υποκειμενικό σύμπτωμα και σε πολλές μελέτες δεν περιλαμβάνεται αθροιστικά μαζί με την αρθρίτιδα στον υπολογισμό της συχνότητας στη νόσο AB. Η αρθρίτιδα σαν πρώτη εκδήλωση της νόσου AB αναφέρεται σε ποσοστό κυμαινόμενο από 9-23% των περιπτώσεων (121-124). Κατά την πορεία της νόσου η συχνότητα ανέρχεται στο 50% με σημαντικές διαφορές μεταξύ των



γεωγραφικών περιοχών φτάνοντας μέχρι και στο 68-70% (125,126). Σε άλλες μελέτες η συχνότητα κυμαίνεται ευρύτερα μεταξύ 11% έως 63% (77,78,121). Η αρθρίτιδα εκδηλώνεται σαν μονοαρθρίτιδα, ολιγοαρθρίτιδα και πολυαρθρίτιδα. Η μονοαρθρίτιδα υπολογίζεται στο 29%, η ολιγοαρθρίτιδα στο 67% και η πολυαρθρίτιδα στο 4% (121). Η αρθρίτιδα όπως και οι άλλες εκδηλώσεις της νόσου, υποτροπιάζει και μπορεί να εξελιχθεί σε άλλη μορφή. Σε περίοδο  $19 \pm 14$  (SD) μηνών μεταξύ 71 ασθενών το 66% είχαν συνολικά 80 επεισόδια αρθρίτιδας (127). Η συνήθης κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από απροσδιόριστα επεισόδια παρόξυνσης και ύφεσης με προσβολή των αρθρώσεων. Οι προσβεβλημένες αρθρώσεις είναι επώδυνες, διογκωμένες και δυσκίνητες. Η εντόπιση της αρθρίτιδας αφορά κυρίως στα κάτω άκρα (γόνατα, ποδοκνημικές) και σπάνια στα άνω άκρα (καρποί, αγκώνες) (121). Πιο σπάνια προσβάλλονται τα ισχία και οι ώμοι (127). Η αρθρίτιδα διαρκεί λίγες ημέρες και υποτροπιάζει (80,86). Σε σπάνιες περιπτώσεις μετά από πολλές υποτροπές μπορεί να προκληθεί χρόνια αρθρίτιδα. Η δημιουργία κύστης του Baker με επακόλουθο τη ρήξη της στη γαστροκνημία δεν είναι σπάνια (121). Άλλη επιπλοκή, λιγότερο συχνή είναι η άσηπτη οστική νέκρωση, ιδιαίτερα της κεφαλής του μηριαίου, σπανιότερα δε άλλων αρθρώσεων (121,128). Αναφέρεται συχνότητα 0,3% (128).

Η προσβολή των αρθρώσεων μπορεί να είναι συμμετρική σε περιπτώσεις ολιγοαρθρίτιδας ή πολυαρθρίτιδας (127). Κατά κανόνα, η προσβολή είναι ασύμμετρη. Πρωινή δυσκαμψία είναι ήπια και διαρκεί το μέγιστο μισή ώρα (127). Οι υποδόριοι όζοι, όπως οι ρευματοειδείς είναι πολύ σπάνιοι (129). Η ιστολογική εξέταση των όζων διαφέρει από αυτή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, διότι δεν έχει τη πασαλοειδή κατανομή των κυττάρων και την πλασματοκυτταρική διήθηση. Το αρθρικό υγρό είναι φλεγμονώδες με επικράτηση των πολυμορφοκυττάρων (130). Το σάκχαρο στο αρθρικό υγρό είναι φυσιολογικό ενώ τα κλάσματα του συμπληρώματος μπορεί να είναι αυξημένα.

*Ακτινογραφικά Ευρήματα:* Μόνο σε χρόνια αρθρίτιδα μπορεί να υπάρχουν ακτινολογικά ευρήματα (σπάνια). Σε ιαπωνική μελέτη ακτινογραφιών άκρων χειρών σε 20 ασθενείς με αρθρίτιδα διάρκειας πλέον των 5 χρόνων αναφέρεται παρααρθρική οστεοπόρωση, στένωση των αρθρώσεων και ασύμμετρη καταστροφή του οστού. Τα ευρήματα αφορούν πολύ λίγους ασθενείς (131). Σε άλλη μελέτη περιγράφονται πολλαπλές οστεολυτικές αλλοιώσεις (132).

### **5.6.2. Ενθεσοπάθεια (καταφυσίτιδα)**

Η συχνότητα δεν είναι σαφώς καθορισμένη λόγω διαφορετικής μεθοδολογίας και διαφορών στις πληθυσμιακές ομάδες. Σε σειρά Ελλήνων ασθενών διαπιστώθηκαν 5 ασθενείς με ενθεσοπάθεια Αχιλλείου τένοντα μεταξύ 202 ασθενών. Υψηλό ποσοστό 36% αναφέρεται από άλλους συγγραφείς (133) ή πολύ μικρότερο ποσοστό από άλλη ομάδα ερευνητών (134). Σε παλαιά μελέτη μεταξύ 47 ασθενών με αρθρίτιδα 2 ασθενείς είχαν τενοντίτιδα Αχιλλείου και ο ένας διαβρώσεις πτέρνας (127).

### **5.6.3. Ιερολαγονίτιδα**

Ενώ μερικοί ερευνητές δεν αναφέρουν προσβολή των ιερολαγονίων αρθρώσεων (135), άλλος ερευνητής ανέφερε ποσοστό ιερολαγονίτιδας 63% και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα 20% μεταξύ 106 ασθενών με νόσο AB (136). Λόγω αυτών των ευρημάτων η νόσος AB κατατάχτηκε μεταξύ των αρνητικών σπονδυλοαρθρίτιδων. Σε σειρά Ελλήνων ασθενών δεν διαπιστώθηκε αξιόλογη συχνότητα ιερολαγονίτιδας (2 %). Άλλοι ερευνητές δεν διαπίστωσαν αυξημένη συχνότητα ιερολαγονίτιδας σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (134,137). Παράλληλα, σε πρόσφατη εργασία συνδυάζονται η ακμή, η αρθρίτιδα και η καταφυσίτιδα. Σ' αυτήν την ομάδα ασθενών η συχνότητα της ιερολαγονίτιδας ήταν 20% σε ασθενείς με νόσο AB με ακμή και αρθρίτιδα, 7% σε ασθενείς με νόσο AB χωρίς αρθρίτιδα, 25% σε ρευματοειδή αρθρίτιδα και 100% σε αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (138).

Σε πρόσφατες μελέτες προτάθηκε η ύπαρξη ζευγών συμπτωμάτων σαν έκφραση της νόσου AB (139). Ένα από αυτά τα ζεύγη είναι η ακμή και η αρθρίτιδα. Σε άλλη μελέτη εξετάστηκαν 35 ασθενείς με νόσο AB με αρθρίτιδα και ακμή, 38 ασθενείς με νόσο AB χωρίς αρθρίτιδα, 37 με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, 25 με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) και 25 υγιείς μάρτυρες. Η εξέταση έγινε με υπερηχογράφημα (140). Στην κλινική εξέταση 69% των ασθενών με νόσο AB, ακμή και αρθρίτιδα είχαν ευαίσθητη-επώδυνη καταφυσίτιδα και 17% είχαν διόγκωση τενόντων, ενώ σε ασθενείς με PA η συχνότητα ήταν 54 και 16%. Κατά τους συγγραφείς αυτούς (138,141) η σχέση ενθεσοπάθειας, ακμής και αρθρίτιδας δικαιωματικά σχετίζεται με παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου που μπορεί να είναι όμοιοι με αυτούς της ακμής - σχετιζόμενης αντιδραστικής αρθρίτιδας (141).

#### **5.6.4. Ινοµαλγία**

Σε 108 διαδοχικούς ασθενείς με νόσο ΑΒ, 64 με ΡΑ, 54 με ΣΕΛ και 50 υγιείς μάρτυρες μελετήθηκε η συχνότητα της ινοµαλγίας. Ινοµαλγία διαπιστώθηκε σε 9,2% με νόσο ΑΒ και 2 % σε υγιείς μάρτυρες. Μεταξύ θηλέων η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική. Άλλες μελέτες έδειξαν επίσης αυξημένη συχνότητα ινοµαλγίας (142) σε νόσο ΑΒ σχετική με υγιείς μάρτυρες (143).

#### **5.6.5. Μυοσίτιδα**

Πρόκειται για σπάνια κλινική εκδήλωση της νόσου ΑΒ. Τόσο η κλινική εξέταση όσο και τα ιστολογικά ευρήματα επιβεβαιώνουν την προσβολή των μυών σε ασθενείς με νόσο ΑΒ (144). Η βλάβη αφορά τόσο παιδιά όσο και ενήλικες (145,146).

#### **5.7. Αγγειακές εκδηλώσεις**

Στη νόσο ΑΒ διαπιστώνουμε προσβολή όλων των αγγείων (αρτηριών, φλεβών, τριχοειδών) με αποτέλεσμα την απόφραξη και το σχηματισμό ανευρύσματος (98). Κατά κανόνα, τα ανευρύσματα είναι πιο συχνά από την απόφραξη, αλλά συμβαίνει και το αντίθετο (77). Η αγγειακή προσβολή κυμαίνεται από 1,7-16,3% (77,78,86,147). Η προσβολή των αρτηριών αναφέρεται στο 15% από όλες τις αγγειακές επιπλοκές της νόσου ΑΒ (148). Από σειρά μελετών έχει τεκμηριωθεί ότι οι πιο σοβαρές αγγειακές επιπλοκές αφορούν στους άρρενες. Ο χρόνος εμφάνισης της αγγειακής (αρτηριακής) προσβολής από την έναρξη της νόσου υπολογίζεται στα 7 χρόνια.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ταυτόχρονης αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης. Η κλινική εικόνα της αγγειακής εκδήλωσης χαρακτηρίζεται από πυρετό και κόπωση στα αρχικά στάδια της προσβολής. Η εξέλιξη σε αρτηριακή θρόμβωση καταλήγει σε ισχαιμικά συμπτώματα, μείωση ή εξάλειψη των σφυγμών, χωλότητα και τελικά γάγγραινα των άκρων, ημιπληγία, έμφραγμα μυοκαρδίου και έμφραξη των εντερικών αγγείων (149). Η πιο συνήθης θέση των ανευρυσμάτων είναι η κοιλιακή αορτή, η πνευμονική αρτηρία, οι μηριαίες και κνημιαίες αρτηρίες, όπως και οι καρωτίδες. Τα ανευρύσματα των περιφερικών αρτηριών εκδηλώνονται σαν επώδυνες παλλόμενες μάζες. Ο μεγάλος κίνδυνος των ανευρυσμάτων είναι η διαφυγή αίματος ή και η πλήρης ρήξη του αγγείου. Τα αγγεία εμφανίζουν ενδείξεις φλεγμονής με διήθηση του τοιχώματός τους από πολυμορφοπύρηνα και πλασματοκύτταρα που εντοπίζονται στο μέσο χιτώνα αλλά και τους άλλους χιτώνες της αρτηρίας.

### **5.7.1. Προσβολή της πνευμονικής αρτηρίας**

Είναι μια πολύ ενδιαφέρουσα βλάβη των πνευμονικών αγγείων λόγω του φόβου των επιπλοκών. Είναι δυνατόν να προσβληθεί ολόκληρη η αρτηρία και να προκληθεί απόφραξη ή ανεύρυσμα (150). Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ασθενών με ανεύρυσμα της πνευμονικής αρτηρίας το 80% ανήκει σε άρρενες ασθενείς (151) όπως και ασθενείς νεότερης ηλικίας σε σχέση με αυτούς που εμφάνιζαν άλλες αρτηριακές προσβολές. Από την έναρξη της νόσου μέχρι να αναπτυχθεί το πνευμονικό ανεύρυσμα περνούν αρκετά χρόνια ενώ, σπάνια μπορεί να είναι το πρώτο σύμπτωμα της νόσου (152). Η κύρια και σοβαρή εκδήλωση του ανευρύσματος (από τις επιπλοκές) είναι η αιμόπτυση. Αναφέρονται ακόμα και άλλα συμπτώματα, όπως θωρακικό άλγος, βήχας, δύσπνοια, πυρετός, κόπωση σε ποικίλλουσα συχνότητα. Τα πνευμονικά αρτηριακά ανευρύσματα μπορεί να είναι πολλά και αμφοτερόπλευρα. Σε ποσοστό 33% παρατηρείται μερική ή ολική θρόμβωση (149). Σε μερικές περιπτώσεις διαπιστώνονται παράλληλα με τα πνευμονικά ανευρύσματα και θρομβώσεις σε άλλα αγγεία του σώματος.

### **5.7.2. Θρόμβωση φλεβών**

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση είναι η πιο συνήθης αγγειακή εκδήλωση της νόσου AB. Η επίπτωση της βλάβης των μεγάλων αγγείων στη νόσο AB κυμαίνεται από 15-40% και των φλεβών στο 85% (98,152). Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση είναι πιο συχνή στους άρρενες συγκριτικά με τις θήλειες (40% έναντι 5%) (78). Από την έναρξη της νόσου AB μέχρι να εμφανισθούν αγγειακά συμπτώματα απαιτούνται κατά κανόνα 5 χρόνια (153). Οι υποτροπές των αγγειακών συμπτωμάτων είναι συνήθεις και υπολογίζονται σε 2 χρόνια στο 23% και σε 5 χρόνια στο 38% (152). Εκτός από την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση διαπιστώνεται θρόμβωση της κάτω κοίλης φλέβας, το σύνδρομο Budd-Chiari, εγκεφαλική θρόμβωση όπως και θρόμβωση άλλων φλεβών. Οι κλινικές εκδηλώσεις από την προσβολή των αγγείων είναι σε συνάρτηση με το συγκεκριμένο αγγείο (98).

## **5.8. Καρδιακές εκδηλώσεις**

Οι πιο συχνές καρδιολογικές εκδηλώσεις στη νόσο AB είναι η περικαρδίτιδα, η μυοκαρδίτιδα, η ενδοκαρδίτιδα και η στεφανιαία νόσος. Πιο σπάνιες εκδηλώσεις είναι η ενδοκαρδιακή θρόμβωση, η ενδομυοκαρδιακή ίνωση και το ανεύρυσμα του κόλπου του Valsava. Σε πρόσφατη μελέτη (2012) 6% των ασθενών εμφάνισαν καρδιακές εκδηλώσεις (154). Από τους ασθενείς αυτούς το 86,5 % αφορούσε

άρρενες. Είναι ενδιαφέρον ότι στο 32,7 % η καρδιακή εκδήλωση είναι το πρώτο σύμπτωμα της νόσου.

### **5.8.1. Περικαρδίτιδα**

Η περικαρδίτιδα αναφέρεται σε ποσοστό 38,5% (154) από όλες τις καρδιακές εκδηλώσεις της νόσου. Η περικαρδίτιδα είναι συνήθως συμπτωματική και εκδηλώνεται με προκάρδιο άλγος, δύσπνοια και πυρετό και είναι ασύνηθες να παρουσιάζεται ασυμπτωματική (155).

Όπως και όλες οι κλινικές εκδηλώσεις, υποτροπιάζει και πολύ σπάνια εξελίσσεται σε συμπίεστική περικαρδίτιδα (156). Το περικαρδιακό υγρό είναι φλεγμονώδες και σπάνια χυλώδες (157).

### **5.8.2. Μυοκαρδίτιδα**

Εκδηλώνεται με συμπτώματα αρρυθμίας, και σπάνια παρατηρείται μυοκαρδιοπάθεια (158). Σε μελέτη με υπερηχοκαρδιογράφημα αναφέρθηκε δυσλειτουργία του μυοκαρδίου σε ποσοστό 37% των ασθενών. Σε άλλη όμως μελέτη διαπιστώθηκε φυσιολογική λειτουργικότητα του μυοκαρδίου σε ασθενείς και μάρτυρες (159). Ακόμα, έχουν αναφερθεί παροδικός πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κοιλιακές έκτακτες συστολές και κολπική ταχυκαρδία (156).

### **5.8.3. Ενδοκαρδίτιδα**

Περιλαμβάνει τις διαταραχές των βαλβίδων, τις διαταραχές του διαφράγματος, τους ενδοκοιλιακούς θρόμβους και τη μυοκαρδιακή και ενδομυοκαρδιακή ίνωση. Η ανεπάρκεια της αορτής και της μιτροειδούς βαλβίδας αναφέρονται στο 5-40% αντίστοιχα (160). Ο ενδοκαρδιακός θρόμβος είναι μια σοβαρή επιπλοκή και σε σημαντικό ποσοστό διαγιγνώσκεται η νόσος για πρώτη φορά. Οι κύριες εκδηλώσεις είναι πυρετός, δύσπνοια και βήχας σε ποικίλλουσα συχνότητα (161). Ο θρόμβος εντοπίζεται κυρίως στη δεξιά κοιλία, σπάνια στην αριστερή και πιο σπάνια σε αμφοτέρες τις κοιλότητες. Ενδοκαρδιακή μάζα έχει αναφερθεί πρόσφατα σε Κινέζους ασθενείς με νόσο AB (162). Σε άλλες μελέτες πάλι από την Κίνα αναφέρονται ενδοκαρδιακές και βαλβιδικές βλάβες σε ασθενείς με νόσο AB (163). Η ενδομυοκαρδιακή ίνωση είναι σπάνια αλλά χαρακτηριστική εκδήλωση της νόσου (164). Η ίνωση αυτή αφορά στη δεξιά ή στην αριστερή κοιλία, σπάνια στους

κόλπους. Ανευρύσματα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος αλλά και ανεπάρκεια του κόλπου Valsava μπορεί να διαπιστωθούν (165).

#### 5.8.4. Έμφραγμα μυοκαρδίου

Η συχνότητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου αναφέρεται σε συχνότητα 17,3% των ασθενών με καρδιακά προβλήματα και μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου (166).

#### 5.9. Εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα

Οι ασθενείς με νόσο AB μπορεί να εμφανίσουν διάφορα νευρολογικά συμπτώματα ή και ευρήματα τα οποία να είναι άμεσα ή έμμεσα επακόλουθα της συστηματικής τους νόσου (167). Η τελευταία ταξινόμηση των εκδηλώσεων από το νευρικό σύστημα παρουσιάζεται στον πίνακα II (168).

### *Πίνακας II: Εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα.*

#### **Κεντρικό νευρικό σύστημα**

##### Παρεγκεφαλιδική βλάβη (μηνιγγοεγκεφαλίτιδα) 8%

- Στέλεχος του εγκεφάλου
- Διάχυτη βλάβη (στέλεχος + άλλο σημείο)
- Νωτιαίος μυελός
- Παρεγκεφαλίτιδα
- Ασυμπτωματική (σιωπηλή)

##### Μη παρεγκεφαλιδική εντόπιση (αγγειακή 20%).

- Εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση, ενδοκρανιακή υπέρταση
- Ενδοκρανιακό ανεύρυσμα
- Εξωκρανιακό ανεύρυσμα (διαχωριστικό)

##### Περιφερικό νευρικό σύστημα. (αβέβαιη η σχέση με την νόσο – σπάνια)

- Περιφερική νευροπάθεια (πολλαπλή μονονευρίτιδα)
- Μυοπάθεια και μυοσίτιδα

##### Άλλα συνήθη αλλά αναγνωρίσιμα σύνδρομα.

- Οξύ μηνιγγιτιδικό σύνδρομο
- Ψυχιατρικές εκδηλώσεις
- Οπτική νευρίτιδα.



### **5.9.1. Κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).**

Η συχνότητα της προσβολής του ΚΝΣ κυμαίνεται από 3,3% μέχρι 25% (86, 169). Σε πρόσφατη μελέτη από την Ιταλία η συχνότητα νευρολογικής προσβολής της νόσου ΑΒ αναφέρεται στο 38% (170). Σε νεκροτομικό υλικό οι βλάβες αναγνωρίστηκαν σε ποσοστό 20% (169). Η συχνότητα των εκδηλώσεων και η βαρύτητά τους είναι πολύ πιο συχνές στους άρρενες σχετικά με τις θήλεις (171). Η νευρική προσβολή σαν πρώτη εκδήλωση της νόσου αναφέρεται στο 3% (120). Οι συνήθεις εκδηλώσεις της παρεγχυματικής προσβολής είναι: πυραμιδική συνδρομή, συνήθως αμφοτερόπλευρη, ημιπάρεση, οφθαλμοπληγία, ημιανοψία, σπασμοί, παραπάρεση και μηνιγγίτιδα (120). Το πρώτο και πιο συχνό σύμπτωμα είναι η κεφαλαλγία (170). Ακολουθούν τα άλλα συμπτώματα με υφέσεις και εξάρσεις. Σε μελέτη 233 ασθενών με νόσο ΑΒ και με νευρολογική προσβολή επιληπτικοί σπασμοί διαπιστώθηκαν σε ποσοστό 4,48% (172). Η συχνότητα προσβολής του νωτιαίου μυελού κυμαίνεται από 2,5-30% σε διάφορες κλινικές μελέτες (173). Τα κύρια συμπτώματα της προσβολής είναι αισθητικοκινητικές διαταραχές, δυσλειτουργία του σφιγκτήρα και σεξουαλικές διαταραχές. Θεωρείται ότι η βλάβη του νωτιαίου μυελού έχει βαρύτερη πρόγνωση από την παρεγχυματική βλάβη του εγκεφάλου. Η μη παρεγχυματική βλάβη είναι πιο συχνή από τη παρεγχυματική βλάβη του εγκεφάλου και αναφέρεται σε ποσοστό 10-20%. Σε ανασκόπηση 820 ασθενών με νόσο ΑΒ η θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών αντιπροσώπευε την έξαρση της νόσου και η βλάβη αυτή εμφανίζεται σαν οξεία ή προοδευτική. Η θρόμβωση αυτή αντιπροσωπεύει το 30% όλων των αλλοιώσεων του ΚΝΣ και 7,8 % των ασθενών με νόσο ΑΒ (174). Αναφέρονται συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, διπλωπία, ημιπάρεση και άλλα συμπτώματα λιγότερο συχνά. Οι συνηθέστερες εντοπίσεις της θρόμβωσης είναι ο ανώτερος οβελιαίος κόλπος, ο εγκάρσιος και η εν τω βάθει εγκεφαλική φλέβα. Σε ποσοστό 31% διαπιστώνονται σ'αυτές τις περιπτώσεις ένας τουλάχιστον προθρομβωτικός παράγοντας, ο οποίος σχετίζεται με τη νόσο ΑΒ.

Εγκεφαλικά ανευρύσματα αναφέρονται σπανίως και σαν επιπλοκή μπορεί να εκδηλωθεί με ρήξη τους και πρόκληση υπαραχνοειδούς αιμορραγίας (175).

### **5.9.2. Περιφερικό νευρικό σύστημα**

Οι βλάβες του περιφερικού νευρικού συστήματος αμφισβητούνται από πολλούς ερευνητές σε ότι αφορά στη σχέση τους με τη νόσο ΑΒ. Πιθανώς να πρόκειται για απλή συνύπαρξη. Οι εκδηλώσεις αυτές αναφέρονται στον πίνακα ΙΙ.



## **5.10. Ψυχιατρικές εκδηλώσεις**

Οι συχνότερες ψυχιατρικές διαταραχές είναι: άγχος, κατάθλιψη, διαταραχές μνήμης και προσοχής (176). Οι διαταραχές αυτές μπορεί να συνοδεύονται και με νευρολογικές εκδηλώσεις, όπως και με γνωστικές διαταραχές.

## **5.11. Πνευμονικές εκδηλώσεις.**

Η προσβολή των πνευμόνων είναι ασυνήθης και αναφέρεται σε ποσοστό 5-10% των ασθενών. Σε παλαιότερη μελέτη η συχνότητα ήταν 18% (110). Οι συνήθεις βλάβες αφορούν στο παρέγχυμα και τον υπεζωκότα. Η προσβολή των πνευμονικών αγγείων αναφέρεται στις αγγειακές βλάβες. Η παρεγχυματική συμμετοχή συνοδεύει κατά κανόνα την έξαρση της νόσου. Από την προσβολή αυτή διαπιστώνονται εμφύσημα, βρογχίτιδα και περιοριστική νόσος των πνευμόνων. Σε περιπτώσεις αιμόπτυσης λόγω ρήξης ανευρύσματος της πνευμονικής αρτηρίας πρέπει να ληφθεί υπόψη η βαρύτητα της επιπλοκής αυτής. Αναφέρεται δυσμενής κατάληξη στο 30% των ασθενών και σε παρακολούθηση 2 χρόνων ανέρχεται στο 80% (177). Η συχνότητα αυτή δεν ισχύει με τα σημερινά δεδομένα και το ποσοστό δυσμενούς έκβασης της πνευμονικής προσβολής είναι πολύ μικρότερο, λόγω της έγκαιρης και σύγχρονης θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Η πλευρίτιδα μπορεί να είναι επώδυνη ή και ανώδυνη. Η επιπλοκή αυτή οφείλεται σε θρόμβωση των αγγείων, σε φλεγμονώδη αίτια ή και σε αγγείτιδα του υπεζωκότα αν και δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία αυτή η αιτία. Σε Έλληνες ασθενείς 3 άρρενες εμφάνισαν πλευρίτιδα βραχείας διάρκειας (αδημοσίευτες παρατηρήσεις). Η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να εμφανίσει εστιακές ή διάχυτες θολερότητες που να προσομοιάζουν με βλάβες φυματίωσης. Σε περιπτώσεις αιφνίδιας διεύρυνσης των πνευμονικών πυλών θα σκεφτούμε το ανεύρυσμα της πνευμονικής αρτηρίας. Στη διάγνωση θα βοηθήσει το CT, MRI και η αγγειογραφία (177).

## **5.12. Γαστρεντερικό σύστημα**

Οι εκδηλώσεις από το στόμα έχουν ήδη περιγραφεί λεπτομερώς. Σε σειρά μελετών η συχνότητα των εκδηλώσεων από το πεπτικό σύστημα εμφανίζεται να παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις. Έχει τεκμηριωθεί ότι μεγάλη σχετικά συχνότητα αναφέρεται στις χώρες της Άπω Ανατολής και η μικρότερη στις Μεσογειακές χώρες. Στην Τουρκία η συχνότητα αυτών των εκδηλώσεων κυμαίνεται από 0,7-5% και στην Ιαπωνία και Κορέα 50 % και 15 % αντίστοιχα (178). Επειδή οι εκδηλώσεις από το

πεπτικό σύστημα είναι συχνές, στο γενικό πληθυσμό είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ποιες βλάβες ανήκουν στην νόσο AB και ποιες αφορούν στο γενικό πληθυσμό.

Η προσβολή του οισοφάγου είναι πιο συχνή στους άρρενες και τα κύρια συμπτώματα είναι πόνος, δυσφαγία και αιματέμεση. Οι βλάβες εντοπίζονται στα μέσα του οισοφάγου και είναι μη ειδικές. Ενίοτε ανευρίσκονται διαβρώσεις, αφθώδη έλκη, ή και διατιτραίνοντα έλκη (179). Οι επιπλοκές από αυτές τις βλάβες δεν είναι σπάνιες. Ο γαστρεντερικός βλεννογόνος προσβάλλεται σπανιότερα. Στο δωδεκαδάχτυλο μπορεί να ευρεθούν αφθώδη έλκη (180). Η συχνότητα προσβολής του εντέρου στις Μεσογειακές χώρες κυμαίνεται από 0-5% (181,182) και στις χώρες της Άπω Ανατολής αναφέρεται σε 5-25% (183). Οι κύριες εκδηλώσεις είναι δυσανεξία, αιμορραγία, συρίγγιο και διάτρηση (184). Τα πιο συνήθη συμπτώματα είναι τα κοιλιακά άλγη, η διάρροια, η αιμορραγία, ο έμετος και η απώλεια βάρους. Τα ενοχλήματα εντοπίζονται κυρίως στο δεξιό κάτω τεταρτημόριο, σε ασθενείς που εμφανίζουν έλκη στην ειλεοτυφλική βαλβίδα. Τα βαθιά διατιτραίνοντα έλκη αυξάνουν τη συχνότητα των υποτροπών (184). Τα διατιτραίνοντα έλκη υποτροπιάζουν και μπορεί να ανευρίσκονται σε διάφορα σημεία του εντέρου (185). Η συνήθης εντόπιση των ελκών είναι ο τελικός ειλεός και το τυφλό. Όταν αιμορραγούν, μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς. Οι εκδηλώσεις από το πεπτικό σύστημα εμφανίζονται 4-6 χρόνια μετά από την έναρξη της νόσου (178). Η θεραπεία είναι τοπική και συστηματική, συντηρητική ή και χειρουργική ανάλογα με την πορεία και τη βαρύτητά τους.

### **5.13. Σπάνιες εκδηλώσεις**

Σε μικρότερη συχνότητα αναφέρονται η προσβολή των νεφρών και του όρχεως. Η νεφρική προσβολή με τη μορφή της σπειραματονεφρίτιδας αναφέρεται σε ποσοστό <1% των ασθενών με νόσο AB. Η προσβολή αυτή εκδηλώνεται είτε σαν αιματουρία είτε με την πλήρη εικόνα κλινικοεργαστηριακής σπειραματονεφρίτιδας (186).

Ιστολογικά διαπιστώνεται εστιακή υπερπλαστική, μεσαγγειακή υπερπλαστική, μεμβρανίτιδα και σπειραματονεφρίτιδα με ελάχιστες βλάβες σπειραματοσκλήρυνσης. Σε βαριές, μακράς διάρκειας περιπτώσεις, μπορεί να αναπτυχθεί αμυλοείδωση των νεφρών. Σπάνια ακόμα επιπλοκή είναι το ανεύρυσμα της νεφρικής αρτηρίας.

Η επιδιδυμοορχίτιδα είναι μια άλλη επιπλοκή της νόσου AB. Απαντάται στο 6% των ασθενών (187) και εμφανίζεται συνήθως χρόνια μετά την έναρξη της νόσου. Η προσβολή αφορά κατ' αρχήν στην επιδιδυμίδα και στην συνέχεια και στον όρχι. Η παθογένεια είναι άγνωστη. Πιθανώς να πρόκειται για φλεγμονή των αγγείων. Η

διάρκεια της κρίσεως είναι περίπου 1 με 2 εβδομάδες και η προσβολή υποτροπιάζει μια ή και περισσότερες φορές (187). Συμπαγείς όγκοι μπορεί να αναπτυχθούν. Όμως, σε μελέτη που σχετίστηκε με την προσβολή από συμπαγείς όγκους στον πληθυσμό, δεν απεδείχθη μεγαλύτερος κίνδυνος σε ασθενείς με νόσο AB (188).

Η προσβολή του ωτός είναι άλλη μια σπάνια, αλλά υπάρχουσα προσβολή στη νόσο AB (189).

#### **5.14. Νόσος AB στα παιδιά**

Έχουν δημοσιευθεί αρκετές σειρές της νόσου AB στα παιδιά σε πολλές χώρες (Τυνησία, Κορέα, Ιαπωνία, Τουρκία, Ισραήλ, Γερμανία, Γαλλία, Ελλάδα). Υπάρχει διχογνωμία αν έναρξη της νόσου θα θεωρηθεί το πρώτο σύμπτωμα της νόσου, ή όταν ο ασθενής πληροί τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου πριν από την ηλικία των 16 ετών. Η επίπτωση της νόσου στην παιδική ηλικία κάτω των 15 ετών, ενώ σε μελέτη από τη Γαλλία ήταν 1/600.000 (190), στην Τουρκία αναφέρθηκε στο 16/100.000 (191). Σε άλλες μελέτες η επίπτωση κυμαίνεται μεταξύ 2 και 5 % μεταξύ όλων των ασθενών με νόσο AB (192,193). Η σχέση αρρένων θηλέων κυμαίνεται από 0,7-1,4 και η οικογενής επίπτωση στο 9-47% (194). Η ηλικία έναρξεως της νόσου κυμαίνεται από μερικούς μήνες έως και 16 έτη. Σε ασθενείς από το Ισραήλ, την Ιαπωνία και την Κορέα η μέση ηλικία έναρξεως αναφέρεται στα 7-9 χρόνια. Αξίζει να σημειωθεί ότι προσβάλλονται από την νόσο ακόμη και νεογέννητα (195, 196). Όλα τα παιδιά αυτά είχαν μητέρες με νόσο AB και οι εκδηλώσεις της νόσου στα παιδιά υποχώρησαν σε 6-8 εβδομάδες.

Τα αρχικά συμπτώματα της νόσου είναι υποτροπιάζουσες άφθες στο 70-80%, ακολουθούν τα έλκη των εξωτερικών γεννητικών οργάνων στο 20-30%, οι δερματικές βλάβες στο 5-15% και η προσβολή των οφθαλμών στο 5-12% (31,33,197,198,199). Η χρονική περίοδος μεταξύ της πρώτης εκδηλώσεως και της πλήρους εικόνας της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 2 και 8 χρόνων (31,198,194). Η έναρξη της νόσου πριν από την εφηβεία έχει μελετηθεί από πολλούς ερευνητές (193, 200). Τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου πριν την εφηβική ηλικία πληρούσε το 27% των παιδιών (201). Μεταξύ των κλινικών εκδηλώσεων η συχνότητα του οζώδους ερυθήματος και των γεννητικών ελκών διέφερε σε σχέση με την εφηβεία. Το οζώδες ερυθήμα ήταν πιο συχνό προ από ότι μετά της εφηβείας (17/28 έναντι 6/30 αντίστοιχα) ενώ τα γεννητικά έλκη ήταν πιο συχνά μετά από ότι προ της εφηβείας (13/28 έναντι 23/30 αντίστοιχα) (193). Τα έλκη στόματος διαπιστώθηκαν στην ίδια συχνότητα και στα δύο φύλλα (100%). Τα έλκη των γεννητικών οργάνων ήταν πιο συχνά στα κορίτσια από ότι στα αγόρια και είναι το δεύτερο πιο συχνό σύμπτωμα της νόσου (31,34,198,202). Στο 1/13 των παιδιών μετά την ίαση των ελκών παρέμεινε ουλή. Τα έλκη των γεννητικών οργάνων ήταν πιο σπάνια στα παιδιά από ότι στους

ενήλικες (192). Το οζώδες ερύθημα επίσης, ήταν πιο σπάνιο στα παιδιά (10-30%) από ότι στους ενήλικες. Το 20% των παιδιών είχαν oligo- ή μονοαρθρίτιδα, (193) ενώ η αρθραλγία ήταν η πιο συχνή.

Η προσβολή των οφθαλμών αναφέρεται σε ποσοστό 14-70% (31,198,203) και είναι η ίδια συχνότητα με αυτήν των ενηλίκων (31,198). Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η πρόσθια ραγοειδίτιδα ήταν η πιο συνήθης μορφή ραγοειδίτιδας σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών, (200) ενώ η πανραγοειδίτιδα με αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς ήταν πιο συχνή σε ασθενείς άνω των 10 ετών. Άλλο ενδιαφέρον εύρημα είναι ότι η προσβολή των οφθαλμών γενικά ήταν πιο συχνή στα αγόρια από ότι στα κορίτσια. Η προσβολή των οφθαλμών είναι συνήθως αμφοτερόπλευρη και σε παρακολούθηση για ραγοειδίτιδα με μέσο όρο τα 5 χρόνια το 17% των ασθενών κατέληξε σε τύφλωση (204).

Η προσβολή των αγγείων (αρτηριών και φλεβών) απαντάται σχεδόν αποκλειστικά στα αγόρια, όπως και στους ενήλικες. Σε Ελληνική μελέτη η αγγειακή προσβολή ήταν 11% (31). Το ποσοστό αυτό αναφέρεται και σε άλλες σειρές από άλλα κράτη. Προσβάλλονται κυρίως τα πνευμονικά αγγεία (ανευρύσματα), οι αρτηρίες και οι φλέβες, κυρίως οι εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων (θρομβώσεις). Φλεβικές αποφράξεις σε οποιοδήποτε επίπεδο παρατηρούνται επίσης στα πλαίσια συνδρόμου Budd-Chiari.

Παρεγχυματική βλάβη του εγκεφάλου και θρόμβωση του σηραγγώδους κόλπου αναφέρονται σε ποσοστό 10-26% (31,198, 203).

## 6. Διάγνωση της νόσου

Κατά περιόδους έχουν προταθεί πολλά κλινικά κριτήρια της νόσου AB, τα οποία όμως δεν πληρούσαν τα απαραίτητα δεδομένα, ώστε να είναι εφαρμόσιμα. Το 1990 διεθνής ομάδα μελέτης σύστησε κριτήρια (73), τα οποία κακώς ονομάστηκαν διαγνωστικά, αλλά κυρίως αφορούσαν στην ταξινόμηση των κλινικών εκδηλώσεων, ώστε να χρησιμοποιούνται σε κλινικές και θεραπευτικές μελέτες. Τα κριτήρια αυτά είναι τα ακόλουθα, Πίνακας III:

**Πίνακας III: Κριτήρια για τη νόσο Αδαμαντιάδη – Behçet ISG (Lancet 1990)(73)**

Υποτροπιάζοντα στοματικά έλκη	Μικρά αφθώδη έλκη, μεγαλύτερα αφθώδη έλκη, ή ερπητόμορφα έλκη διαγνωσμένα από κάποιον παθολόγο ή τον ίδιο τον ασθενή, τα οποία υποτροπιάζουν τουλάχιστον 3 φορές σε περίοδο ενός έτους.
Συν δύο από :	
Υποτροπιάζοντα γεννητικά έλκη	Αφθώδη έλκη ή διαβρώσεις, διαγνωσμένα από κλινικό γιατρό ή τον ίδιο τον ασθενή.
Οφθαλμολογικές εκδηλώσεις αμφιβληστροειδούς	Πρόσθια ραγοειδίτιδα, οπίσθια ραγοειδίτιδα, ή κύτταρα στο υαλοειδές στην εξέταση σε σχισμοειδή λυχνία. Αγγειίτιδα αμφιβληστροειδούς διαγνωσθείσα από οφθαλμίατρο
Δερματολογικές εκδηλώσεις	Οζώδες ερύθημα διαγνωσθέν από κλινικό γιατρό ή τον ίδιο τον ασθενή, ψευδοθυλακίτιδα, φυσαλιδοβλατιδώδεις βλάβες, ή οζίδια δίκην ακμής, παρατηρηθέντα από κλινικό γιατρό σε μετά την «εφηβεία ασθενείς» που δεν υπόκεινται σε κορτιζονοθεραπεία.
Θετικό Pathergy Test	Αναγνωσθέν από κλινικό γιατρό σε 24-48h.

Πρόσφατα, διεθνής ομάδα ανέπτυξε κριτήρια τα οποία ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν για σκοπούς διάγνωσης και ταξινόμησης. Είκοσι επτά χώρες έλαβαν μέρος, υποβάλλοντας δεδομένα από 2.556 ασθενείς με AB και 1.163

μάρτυρες. Η ευαισθησία των κριτηρίων είναι  $82,4\% \pm 1,5\%$  και η ειδικότητα  $96\% \pm 1,1\%$ . Η ακρίβεια των κριτηρίων είναι  $86,7 \pm 1,1\%$  (205).

*Davatchi et al. Journal Of European Academy Of Dermatology Venereology 2013.  
Υπό δημοσίευση (205).*

**Πίνακας IV:** Διεθνή κριτήρια για τη νόσο AB. Νόσος: Point score system: βαθμολόγηση :  $\geq 4$  υποδεικνύει διάγνωση της νόσου AB

<b>Σημείο / Σύμπτωμα</b>	<b>Βαθμοί (*)</b>
Οφθαλμολογικές εκδηλώσεις	2
Άφθες γεννητικών οργάνων	2
Άφθες στοματικού βλεννογόνου	2
Δερματικές εκδηλώσεις	1
Νευρολογικές εκδηλώσεις	1
Αγγειακές εκδηλώσεις	1
<b>Θετικό Pathergy test <sup>a</sup></b>	<b>1<sup>a</sup></b>

a: Το Pathergy test είναι προαιρετικό και το πρωταρχικό βαθμολογικό σύστημα, δεν το συμπεριλαμβάνει. Ωστόσο όπου το Pathergy test συμπεριλαμβάνεται, ένας ακόμη βαθμός πρέπει να συνυπολογίζεται στο θετικό αποτέλεσμα.



## 7. Πρόγνωση της νόσου

Οι μελέτες που αφορούν στην πρόγνωση για πολλά χρόνια είναι ελάχιστες (106). Η νόσος AB προσβάλλει με την ίδια συχνότητα και τα δύο φύλα, είναι όμως πιο βαριά στους άρρενες και ιδιαίτερα νεαρής ηλικίας (86,106) Σε πρόσφατη εργασία 428 ασθενών το 10% (39 Α, 3 Θ) απεβίωσε και η θνητότητα ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους άρρενες. Σημειωτέον ότι ο μέσος όρος παρακολούθησης ήταν 20 χρόνια (206). Η μεγαλύτερη αναλογία θανάτων σχετίζονταν με την προσβολή των οφθαλμών και των βλαβών των μεγάλων αγγείων και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Στο τέλος της παρακολούθησης, ολική τύφλωση διαπιστώθηκε σε 72 από τους 184 ασθενείς με προσβολή οφθαλμών, (39%) (44% Α, 21% Θ) και ετερόπλευρη βλάβη οφθαλμών στους 48 από τους 184 ασθενείς (26%) (26% Α, 26 %Θ). Η προσβολή των αρτηριών είχε θανατηφόρα εξέλιξη στο 50% (50% Α, 0% Θ). Η νευρολογική θνητότητα ήταν 12 % (15%Α, 0%Θ) (106). Την ίδια θνητότητα αναφέρουν κι άλλοι ερευνητές (207). Η θνητότητα ήταν μεγαλύτερη τα πρώτα χρόνια (7 χρόνια) από την έναρξη της νόσου με τάση να μειώνεται με την πάροδο των ετών (106). Στους Έλληνες ασθενείς (64) δεν αναφέρθηκαν θάνατοι (186). Σε νεώτερη εκτίμηση Ελλήνων ασθενών απεβίωσαν 5 ασθενείς από 202 από διάφορες αιτίες (αδημοσίευτες παρατηρήσεις).

Η πρόγνωση της προσβολής των οφθαλμών έχει βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια με την έγκαιρη και κατάλληλη θεραπευτική αγωγή με τους βιολογικούς παράγοντες. Η πρόγνωση όμως είναι αμετάβλητη σε χώρες που δεν ακολουθείται η αναφερθείσα αγωγή. Στις μελέτες πριν από το 1990 η απώλεια ωφέλιμης όρασης ήταν 50% (208) και 74% (209). Σε πρόσφατη όμως μελέτη ο κίνδυνος απώλειας ωφέλιμης όρασης ήταν σε 5 χρόνια 17% και σε 10 χρόνια 21% (210). Από την μελέτη 202 Ελλήνων ασθενών με προσβολή οφθαλμών, μετά την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής δεν διαπιστώθηκαν ασθενείς με τύφλωση (αδημοσίευτες παρατηρήσεις Sfrikakis και συν). Σε άλλη μελέτη 880 ασθενών μεταξύ 1990-1998 το 31% οφθαλμών αρρένων και 24% θηλέων είχαν χάσει την ωφέλιμη όραση. Ο κίνδυνος να έχουν απώλεια ωφέλιμης όρασης στα 5 με 10 χρόνια ήταν 21 και 30% για άρρενες και 10 και 17% σε θήλειες μετά τη χορήγηση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (106). Τα ίδια αποτελέσματα αναφέρθηκαν στην Κορεάτικη μελέτη το 1995 και το 2005 με απώλεια ωφέλιμης οράσεως στο 20% στην αρχή και μετά παρακολούθηση από 5 χρόνια στο 11% (210).

Η αγγειακή προσβολή υπολογίζεται στο 25-30% με επικράτηση των αρρένων και μετά παρακολούθηση 20 ετών η θνητότητα ανήλθε στο 49% (106). Τα αρτηριακά πνευμονικά ανευρύσματα έχουν βαριά πρόγνωση και συχνά οδηγούν στο θάνατο μετά από αιμόπτυση. Το 1994, 12 ασθενείς από τους 24 με πνευμονικά αρτηριακά ανευρύσματα απεβίωσαν και όλοι από αιμόπτυση (211). Μετά πάροδο 10 ετών



(2004) επιβίωσε το 23% μόνο λόγω έγκαιρης και κατάλληλης θεραπείας των πνευμονικών ανευρυσμάτων (212). Βαριά πρόγνωση έχουν επίσης τα αορτικά και περιφερικά αρτηριακά ανευρύσματα.

Σε 200 ασθενείς με βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος που είχαν παρακολουθηθεί επί 5 χρόνια, αναφέρθηκαν 22 θάνατοι και άλλοι 28 ασθενείς ήταν εξαρτώμενοι (172). Σε άλλη πιο πρόσφατη μελέτη 164 ασθενών με βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος, που παρακολουθήθηκαν για 3,2 χρόνια διαπιστώθηκαν σοβαρές νευρολογικές ανωμαλίες σε ποσοστό 45,1 % (213).

Η συχνότητα των συμπαγών νεοπλασμάτων σε ασθενείς με νόσο ΑΒ δεν φαίνεται να είναι αυξημένη συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Μεταξύ 387 ασθενών που παρακολουθούνται για 2 δεκαετίες απεβίωσαν από νεόπλασμα 8 ασθενείς (106).

## 8. Θεραπεία

Ο κύριος σκοπός της θεραπείας της νόσου AB είναι η προσπάθεια έγκαιρης και αποτελεσματικής αντιμετώπισης της νόσου ώστε να προληφθούν ή να θεραπευθούν εκείνες οι εκδηλώσεις που ευθύνονται για δυσμενή έκβαση της νόσου. Τα κυριότερα όργανα είναι ο οφθαλμός και ο εγκέφαλος. Η ηλικία έναρξης της νόσου και η συχνότητα της υποτροπής επηρεάζουν την πορεία της νόσου (214). Για τη φαρμακευτική θεραπεία της νόσου υπάρχει μεγάλος αριθμός φαρμάκων που ενδείκνυται να χορηγηθούν. Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αποδείχθηκε σε ελεγχόμενες δοκιμασίες ιδίως σε περιπτώσεις προσβολής των οφθαλμών και σε βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις. Ελεγχόμενες μελέτες για την προσβολή των αγγείων, του νευρικού συστήματος και του γαστρεντερικού σωλήνα δεν υπάρχουν. Πρόσφατα, ομάδα έμπειρων κλινικών που ασχολούνται με την νόσο AB συνέταξαν 9 συστάσεις για τη θεραπεία της νόσου με βάση της πρόσφατες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (215).

Σε ανασκόπηση του 1995 αναφέρονται λεπτομερώς τα χορηγούμενα φάρμακα για την αντιμετώπιση της νόσου AB (216).

**Κολχικίνη.** Είναι αλκαλοειδές που αναστέλλει τη λειτουργία των λευκοκυττάρων. Είναι το πιο ευρέως χορηγούμενο φάρμακο για τη θεραπεία της νόσου AB (217). Η πρώτη διπλή τυφλή μη ελεγχόμενη μελέτη αφορούσε στις βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις και συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο (218). Διαπιστώθηκε ότι η κολχικίνη ήταν πιο αποτελεσματική σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στην αντιμετώπιση του οζώδους ερυθήματος και μερικώς των αρθρικών εκδηλώσεων. Σε δεύτερη μελέτη δεν αποδείχθηκε ότι η κολχικίνη επηρεάζει τις άφθες στόματος και την ψευδοθυλακίτιδα (217,219). Ήταν όμως αποτελεσματική στη θεραπεία των γεννητικών ελκών, στο οζώδες ερύθημα και στην αρθρίτιδα κυρίως στις θήλεις ενώ, στους άρρενες παρατηρήθηκε μόνο βελτίωση της αρθρίτιδας (219). Μετά τη θεραπεία και τη διακοπή της κολχικίνης διαπιστώνεται υποτροπή των ελκών στόματος (217). Σε μερικές χώρες, όπως η Ιαπωνία, η κολχικίνη χορηγείται σε όλες τις εκδηλώσεις της νόσου. Στις συστάσεις της EULAR η κολχικίνη συνιστάται για την αρθρίτιδα και τις βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις ειδικά όταν επικρατεί το οζώδες ερύθημα (220).

**Αζαθειοπρίνη.** Είναι προφάρμακο της 6-μερκαπτοπουρίνης. Το 1990 σε τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή με εικονικό φάρμακο ελεγχόμενη μελέτη διαπιστώθηκε η αποτελεσματικότητά της μειώνοντας τη συχνότητα της προσβολής των οφθαλμών από ραγοειδίτιδα με υπόπυο και διατηρώντας την οπτική οξύτητα (221). Η αζαθειοπρίνη επίσης προφύλαξε τους απρόσβλητους οφθαλμούς από το να

νοσήσουν, ενώ βελτίωσε τα γεννητικά έλκη και τη θρομβοφλεβίτιδα. Η αζαθειοπρίνη είναι από τα πιο συχνά χορηγούμενα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα για τη νόσο AB (149). Χορηγείται στη δόση των 2,5 mg ανά κιλό βάρους σώματος ημερησίως και απαιτούνται 3 μήνες για να αρχίσει η δράση της. Σε πρόσφατη μελέτη με χορήγηση αζαθειοπρίνης (2,5 mg / kg βάρους σώματος ημερησίως σε συνδυασμό με κορτιζόνη 0,5-1 mg/kg βάρους σώματος σε 157 ασθενείς με νόσο AB και οπίσθια ραγοειδίτιδα ή πανραγοειδίτιδα) διαπιστώθηκε πλήρης ή μερική ανταπόκριση στο 93% των ασθενών σε παρακολούθηση κατά μέσο όρο 71,5 μηνών (174). Στις συστάσεις της EULAR (220) η αζαθειοπρίνη συνιστάται να χορηγείται σε ασθενείς με φλεγμονώδη προσβολή των οφθαλμών και ειδικά με την προσβολή του οπίσθιου τμήματος του οφθαλμού. Ενίοτε για πιο βαριές βλάβες των οφθαλμών συνιστάται η χορήγηση σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (220). Η αζαθειοπρίνη συνιστάται επίσης για τη θεραπεία της θρομβώσεως, των γαστρεντερικών, νευρολογικών και βλεννογονοδερματικών εκδηλώσεων της νόσου. Το μόνο μειονέκτημα της αζαθειοπρίνης είναι η βραδύτητα δράσης (απαιτούνται 3 μήνες).

**Κυκλοσπορίνη Α.** Η κυκλοσπορίνη Α χορηγήθηκε σε μη ελεγχόμενες μελέτες και σε μια διπλή τυφλή δοκιμασία συγκριτικά με κορτικοστεροειδή και χλωραμβουκίλη (222). Η δοσολογία είναι 5-40 mg/kg βάρους σώματος ημερησίως. Η κυκλοσπορίνη Α χορηγήθηκε σε διπλή τυφλή δοκιμασία και σε δόση 10 mg/kg βάρους σώματος ημερησίως με αποτέλεσμα τη βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου. Η δόση όμως αυτή είχε τοξικές παρενέργειες. Η κυκλοσπορίνη Α δρα ταχέως και είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της προσβολής των οφθαλμών.

Στις συστάσεις της EULAR (220) ενδείκνυται για τη θεραπεία των εν τω βάθει θρομβώσεων. Η νεφρο- και νευροτοξικότητά της αποτελούν σοβαρές παρενέργειες και χρειάζεται μεγάλη προσοχή στη χορήγησή της. Συνιστάται να αποφεύγεται η χορήγηση της κυκλοσπορίνης Α σε ασθενείς με συνοδό βλάβη του ΚΝΣ, εκτός και αν είναι απολύτως απαραίτητη στην αντιμετώπιση της προσβολής των οφθαλμών (220).

**Θαλιδομίδη.** Είναι παράγωγο του γλουταμινικού οξέως και σε δόση 100-300 mg ημερησίως βελτιώνει τις περισσότερες εκδηλώσεις της νόσου. Λόγω όμως της τερατογεννέσεως και της πολυνευροπάθειας που μπορεί να προκαλέσει, σπάνια χορηγείται στην νόσο AB.

**Κυκλοφωσφαμίδη.** Χορηγείται σε βαριές επιπλοκές όπως είναι τα πνευμονικά ανευρύσματα σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή. Σύμφωνα με τις συστάσεις της EULAR χορηγείται για τη θεραπεία βλαβών των μεγάλων αγγείων όπως και των παρεγχυματικών βλαβών του ΚΝΣ (220).

Αλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα είναι η χλωραμβουκίλη, η μεθοτρεξάτη και το μυκοφαινυλικό οξύ.

**Κορτικοστεροειδή.** Χορηγούνται συστηματικά ή σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ειδικά σε σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου. Η δοσολογία εξαρτάται από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Η ενδοαρθρική χορήγηση των κορτικοστεροειδών βελτιώνει σημαντικά τις φλεγμονές των αρθρώσεων. Χορηγείται σε βλάβη του ΚΝΣ και των πνευμονικών ανευρυσμάτων, ενώ δίνεται και τοπικά υπό μορφή αλοιφών για τη θεραπεία των ελκών στόματος και γεννητικών οργάνων. Η ενδοαρθρική χορήγηση των κορτικοστεροειδών βελτιώνει σημαντικά τη φλεγμονή των αρθρώσεων. Σε βλάβη του ΚΝΣ και των πνευμονικών ανευρυσμάτων χορηγείται σε ώσεις. Σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο δοκιμάστηκε σε μικρές ενδομυικές δόσεις για τη θεραπεία των βλεννογονοδερματικών εκδηλώσεων της νόσου με καλά αποτελέσματα (223). Στις συστάσεις της EULAR (220) τα κορτικοστεροειδή ενδείκνυνται μαζί με τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα σε κάθε ασθενή με ραγοειδίτιδα, ιδιαίτερα με προσβολή του οπισθίου τμήματος του οφθαλμού όπως και σε βαριά ραγοειδίτιδα. Επίσης, ενδείκνυνται για τη θεραπεία της οξείας εν τω βάθει φλεβικής θρομβώσεως πνευμονικών και περιφερικών αρτηριακών ανευρυσμάτων, συμπτωμάτων του γαστρεντερικού σωλήνα και του ΚΝΣ (220).

**Αντιβιοτικά.** Βενζαθινική πενικιλίνη σε συνδυασμό με κολχικίνη ή μόνο κολχικίνη χορηγήθηκε σε ασθενείς με νόσο AB (224). Με τη θεραπεία αυτή επιτεύχθηκε η μείωση της συχνότητας των αρθρικών προσβολών και ο έλεγχος των βλεννογονοδερματικών αλλοιώσεων.

**Αντιπηκτικά.** Η χορήγηση των αντιπηκτικών δεν συνιστάται γενικά λόγω του κινδύνου πρόκλησης αιμορραγίας από συνυπάρχοντα ανευρύσματα. Σημειωτέον ότι η συχνότητα των πνευμονικών εμβολών δεν είναι συχνή στη νόσο AB. Η παρουσία τοπικού πνευμονικού θρόμβου ήταν η αιτία των κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων και δεν υπάρχει ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής (217).

**Ιντερφερόνη α.** Η ιντερφερόνη χορηγείται από πολλούς ερευνητές με ικανοποιητικά αποτελέσματα στις περισσότερες εκδηλώσεις της νόσου AB (225,226). Η δόση της ιντερφερόνης Α, η συχνότητα χορήγησης, ο χρόνος ενάρξεως και η ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν έχουν τεκμηριωθεί (217). Οι παρενέργειες της ιντερφερόνης Α δημιουργούν δυσχέρεια στην επιλογή της (227). Η ιντερφερόνη είναι αποτελεσματική σε βαριά οφθαλμική βλάβη, έχει ταχεία δράση και προκαλεί μακρά ύφεση της νόσου. Παρά την εμπειρία με ιντερφερόνη Α για την θεραπεία των οφθαλμικών προσβολών το φάρμακο αυτό αποσύρθηκε (217). Σύμφωνα με τις

συστάσεις της EULAR (220) η ιντερφερόνη μπορεί να χορηγηθεί σε περιπτώσεις αποτυχίας της αζαθειοπρίνης ή σε βαριές περιπτώσεις οφθαλμικής προσβολής.

**Ανταγωνιστές του TNF-α.** Η πρώτη μελέτη δημοσιεύθηκε το 2001 σε ασθενείς με βαριές οφθαλμικές βλάβες. Χορηγήθηκε infliximab 5mg/kgr βάρους σώματος σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή και σε ασθενείς με ανθεκτικότητα σε κυκλοσπορίνη και αζαθειοπρίνη (228,229). Η ταχεία δράση του infliximab στη ραγοειδίτιδα της νόσου AB ακόμη και σε 24 ώρες είναι σοβαρό πλεονέκτημα του φαρμάκου (230,231). Ενδο-υαλοειδική χορήγηση του infliximab μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (231). Κατά τη χορήγηση των ανταγωνιστών των TNF-α σε ανοσοκατασταλεμένους ασθενείς με νόσο AB διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός infliximab και αζαθειοπρίνης ή και κυκλοσπορίνης είχε καλύτερα αποτελέσματα από την μονοθεραπεία με infliximab στην διατήρηση της ύφεσης της προσβολής των οφθαλμών (232). Παρά ταύτα απαιτείται τυχαίοποιημένη μελέτη για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων (217). Ακολούθησαν και άλλες μελέτες από άλλους συγγραφείς και με άλλους βιολογικούς παράγοντες (229,233,234). Στις συστάσεις της EULAR ενδείκνυται να χορηγηθεί αντί TNF-α σε βαριά οφθαλμική προσβολή όπως και σε άλλες εκδηλώσεις της νόσου (220). Το Rituximab χορηγήθηκε επίσης σε αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς με ικανοποιητικά αποτελέσματα (235).

Σε πειραματική τέλος, μελέτη δοκιμάστηκε η **μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων** σε ασθενείς με νευρολογικές εκδηλώσεις και βαριές περιπτώσεις πνευμονικών ανευρυσμάτων (236).

Πρόσφατα οι Hatemi και συν (237) δημοσίευσαν συστάσεις για τη θεραπεία της νόσου, στηριζόμενες σε πρόσφατες βιβλιογραφίες.

Άλλα φάρμακα που χορηγήθηκαν όπως η δαψόνη, τα αντικα και η λεβαμιζόλη δεν βοήθησαν στις εκδηλώσεις της νόσου.

#### Σύγχρονες δημοσιεύσεις για την αντιμετώπιση του συνδρόμου AB (237)

-Η πρόσφατη φαρμακευτική θεραπεία του συνδρόμου AB έγινε πιο εντατική.

-Ρευματολόγοι από χώρες με μικρή επίπτωση της νόσου χρησιμοποιούν περισσότερο και μακρύτερο χρόνο αντιπηκτικά για τη θεραπεία των φλεβικών θρομβώσεων συγκριτικά με τις χώρες με μεγάλη επίπτωση.

-Ανοσοκατασταλτικά και κορτικοστεροειδή είναι αποτελεσματικά στη μείωση των υποτροπών των φλεβικών θρομβώσεων.

-Ιντερφερόνη 2α είναι αποτελεσματική σε μικρή δοσολογία στη θεραπεία βαριάς ραγοειδίτιδας του συνδρόμου AB και μειώνεται το κόστος και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δοσολογία.

-Η αποτελεσματικότητα του infliximab να καταστείλει την οφθαλμική φλεγμονή είναι ταχύτερη από την ενδοφλέβια ή ενδο-υαλοειδική ένεση κορτικοστεροειδών.

-Ενδουαλοειδική χορήγηση του infliximab μειώνει τις συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση αυτού του φαρμάκου.

-Το Adalimumab είναι αποτελεσματικό για τις περισσότερες εκδηλώσεις του συνδρόμου AB ακόμα και σ' αυτές που αποτυγχάνει το Infliximab.

-Η ιντερλευκίνη-1 και ιντερλευκίνη-6 φαίνεται να είναι υποσχόμενοι στόχοι για βαριές επιπλοκές του συνδρόμου AB.

-Η χειρουργική θεραπεία των περιφερικών ανευρυσμάτων δίνουν ικανοποιητικά αποτελέσματα σε μακροχρόνιο.



## 9. Βιολογικός ρόλος του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (MHC).

Η εκτεταμένη μελέτη των HLA αντιγόνων τις τελευταίες δεκαετίες έχει αποκαλύψει τον τεράστιο βιολογικό ρόλο του MHC στη διάκριση του «εαυτού» από το «μη εαυτό» από τα λεμφοκύτταρα T, καθώς και στην έναρξη και ρύθμιση της ειδικής ανοσιακής απάντησης. Τα HLA μόρια διαδραματίζουν επίσης σημαντικότατο ρόλο, στη διαμόρφωση του ρεπερτορίου των ωρίμων λεμφοκυττάρων T κατά την ωρίμανση και διαφοροποίησή τους στο θύμο, στην ρύθμιση της κυτταροτοξικής δράσης των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων (NK κύτταρα), καθώς και σε μια σειρά μη σχετιζόμενων με την ανοσιακή απάντηση λειτουργιών.

Το δεδομένο ότι τα HLA αποτελούν κυρίως αντιγονοπαρουσιαστικά μόρια, καθώς και ο εντυπωσιακός πολυμορφισμός που τα χαρακτηρίζει, κάνουν προφανή την τεράστια κλινική σημασία του συστήματος, η οποία εντοπίζεται κυρίως στους ακόλουθους τομείς: στην αλλογενή μεταμόσχευση ιστών και οργάνων, στη συσχέτιση των HLA γονιδίων με διάφορα νοσήματα, στις μεταγγίσεις αίματος, σε φυλογενετικές αναλύσεις καθώς και στον έλεγχο πατρότητας.

Το ερευνητικό ενδιαφέρον για συσχετίσεις του MHC με επιδεκτικότητα σε ορισμένα νοσήματα πυροδοτήθηκε το 1964 όταν οι Lilly και συν παρατήρησαν ότι το MHC του ποντικού ελέγχει γενετικά την ευπάθεια στους λευχαιμογόνους ιούς (238).

Οι πρώτες θετικές συσχετίσεις HLA αντιγόνων με νοσήματα περιγράφησαν στην νόσο του Hodgkin με την «ομάδα» των HLA αντιγόνων B5, B35, B18 από τον Amiel το 1967 και στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία με το HLA-A2 από τον Walford το 1970. Οι συσχετίσεις αυτές δεν επιβεβαιώθηκαν σε επόμενες μελέτες, όμως αποτέλεσαν την αφετηρία για πολλές άλλες μελέτες του συστήματος HLA σε μια μεγάλη ποικιλία νοσημάτων, που ξεπερνάνε τα 500 (239.)

Τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ωστόσο, δόθηκαν το 1972 με τη διαπίστωση των συσχετίσεων, αφενός της κοιλιοκάκης με το HLA-B8 και αφετέρου της ψωρίασης με τα HLA-B13 και HLA-B17. Η πρώτη αξιολογή και πολύ ισχυρή συσχέτιση περιγράφηκε από τον Brewerton το 1973 (240) μεταξύ του HLA B27 αντιγόνου και της αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας, ενώ αργότερα διαπιστώθηκε η συσχέτιση του ίδιου αντιγόνου και με άλλα νοσήματα, όπως με το σύνδρομο Reiter's και την οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα (240,241).

Στις πληθυσμιακές μελέτες πραγματοποιείται προσδιορισμός των HLA αντιγόνων ομάδας ασθενών, εύρεση των συχνοτήτων των αντιγόνων αυτών και συσχετισμός τους με τις αντίστοιχες HLA-συχνότητες μιας ομάδας υγιών μαρτύρων. Προκειμένου να αποφευχθούν τυχόν σφάλματα, πρέπει να υπάρχει ομοιογένεια (παρόμοια εθνική σύνθεση) στις ομάδες ασθενών και μαρτύρων και να καθορίζονται



από την αρχή ασφαλή διαγνωστικά κριτήρια του υπό εξέταση νοσήματος. Αυξημένη HLA συχνότητα δείχνει ότι αυτό το HLA αντιγόνο (HLA-δείκτης/marker) προσφέρει επιδεκτικότητα στο νόσημα, ενώ η ελαττωμένη HLA-συχνότητα είναι αρνητική συσχέτιση, που υποδηλώνει προστασία έναντι της ασθένειας. Η εκτίμηση του βαθμού συσχέτισης του HLA αντιγόνου με το εξεταζόμενο νόσημα γίνεται με τον υπολογισμό του Σχετικού Λόγου νόσησης (RR, Relative Risk ή OR, Odds Ratio). Ο Σχετικός Λόγος δείχνει την πιθανότητα που έχει ένα άτομο που φέρει το συγκεκριμένο HLA-αντιγόνο να εμφανίσει τη νόσο σε σύγκριση με ένα άτομο που δεν το φέρει. Όταν ο Σχετικός Λόγος είναι μεγαλύτερος της μονάδας ( $\Sigma\Lambda > 1$ ) δείχνει επιδεκτικότητα, ενώ Σχετικός Λόγος μικρότερος της μονάδας ( $\Sigma\Lambda < 1$ ) σημαίνει προστασία. Όσο μεγαλύτερος από τη μονάδα είναι ο  $\Sigma\Lambda$  τόσο εντονότερη είναι η συσχέτιση ενός HLA-δείκτη με νόσημα (242,243).

Παρά το γεγονός ότι έχει πλέον καταστεί σαφής η συσχέτιση του συστήματος HLA με ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων, εντούτοις η ερμηνεία αυτού του φαινομένου δεν έχει προς το παρόν επιτευχθεί. Ωστόσο, με βάση τις διάφορες υποθέσεις και θεωρίες οι οποίες έχουν κατά καιρούς διατυπωθεί, η συμμετοχή των HLA γενετικών παραγόντων στην πρόκληση της νόσου είναι δυνατόν να οφείλεται (244):

-σε υπάρχουσες ομοιότητες μεταξύ αντιγονικών καθοριστών κάποιου παθογόνου (πχ, μικροβίου ή ιού κλπ) με ορισμένα HLA μόρια που ενεργοποιούν ανοσιακή απάντηση λόγω «μοριακής μίμησης» (245). (Θεωρία της μοριακής μίμησης ή των διασταυρούμενων αντιδράσεων)

-στο γεγονός ότι ορισμένα HLA μόρια τάξης I ή II επιτελούν αντιγονοπαρουσίαση νοσογόνων πεπτιδίων

-στο γεγονός ότι, τα HLA μόρια μπορούν να δράσουν ως υποδοχείς αιτιοπαθογόνων παραγόντων

-στη συμμετοχή των HLA μορίων στη διαμόρφωση του ρεπερτορίου των υποδοχέων TCR των T κυττάρων.

-σε ιικά και βακτηριακά πεπτίδια, τα οποία έχουν αρκετή δομική ομοιότητα με ανοσοεπικρατή «εαυτά πεπτίδια» (mimicry).

-στην επαγωγή της έκφρασης των HLA τάξης II αντιγόνων κυρίως, στην επιφάνεια των κυττάρων, τα οποία δεν εκφράζουν αντιγόνα ιστοσυμβατότητας υπό φυσιολογικές συνθήκες σε μη κλασσικά HLA γονίδια (241).

Η μελέτη της συχνότητας με την οποία εμφανίζονται ορισμένα HLA αντιγόνα στα διάφορα νοσήματα, παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον, αφενός διότι οι συσχετίσεις οι οποίες τυχόν θα βρεθούν μπορούν να οδηγήσουν σε χρήσιμα συμπεράσματα όσον αφορά τη γενετική, την παθογένεση ή την αντιμετώπιση της υπό μελέτην νόσου και αφετέρου διότι τέτοιες συσχετίσεις μπορούν να παρέχουν σπουδαίες γνώσεις για τη βιολογική σημασία του HLA.

# ***ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ***

---

## **1. Σκοπός**

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να διερευνήσει τη σχέση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας τάξης I-B (HLA-B) και ιδιαίτερα των HLA-B\*51 αλληλομόρφων στη νόσο Αδαμαντιάδη –Behçet (AB) σε Έλληνες ασθενείς και να συσχετίσει τα ευρήματα με το φύλο, την ηλικία έναρξης των κλινικών συμπτωμάτων, καθώς και με διάφορες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.

Για το σκοπό αυτό σχεδιάστηκε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων, στην οποία περιλήφθησαν 62 ασθενείς με τη νόσο και 87 υγιείς μάρτυρες.

## **2. Ασθενείς & Μάρτυρες**

Η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει 62 ασθενείς με νόσο AB (40 άνδρες και 22 γυναίκες), οι οποίοι πληρούσαν τα ISG (73) διαγνωστικά κριτήρια για τη νόσο (πίνακας III) και 87 υγιείς μάρτυρες (46 άνδρες και 41 γυναίκες). Στους ασθενείς συμπληρωνόταν πλήρες ιστορικό, γινόταν λεπτομερής κλινική εξέταση από οφθαλμίατρο και ρευματολόγο, και εργαστηριακή διερεύνηση βάση καθορισμένου πρωτοκόλλου. Οι ασθενείς και οι μάρτυρες ήταν όλοι Έλληνες, Ελλήνων γονέων, διέμεναν στην Ελλάδα και δεν είχαν σχέση μεταξύ τους.

Οι ασθενείς παρακολουθούνταν για περίοδο δύο ετών στο εξωτερικό ιατρείο κρατικής οφθαλμολογικής κλινικής και στο εξωτερικό ρευματολογικό ιατρείο, δύο μεγάλων κρατικών νοσοκομείων.

Το μόνο κριτήριο για την επιλογή των ασθενών ήταν να πληρούν τα ISG κριτήρια και να είναι Έλληνες, Ελλήνων γονέων. Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 20 έως 68 έτη, με μέση ηλικία 37,24 έτη ( $\pm 11$  έτη). Η ηλικία των μαρτύρων κυμαινόταν από 15 έως 69 έτη μέση ηλικία 34,9 ( $\pm 12,17$  έτη).

Από όλους τους ασθενείς και τους μάρτυρες λαμβάνονταν αίμα για γενικές εξετάσεις και για την τυποποίηση των HLA αντιγόνων με ορολογική μέθοδο και την απομόνωση του DNA για την HLA γονιδιακή τυποποίηση.

### **3. Μεθοδολογία**

#### **3.1. HLA τυποποίηση**

Σε όλα τα άτομα της μελέτης (ασθενείς και μάρτυρες ) προσδιορίστηκαν με ορολογικές τεχνικές τα HLA τάξης I αντιγόνα των γενετικών τόπων: HLA-A και HLA-B. Τυποποιήθηκαν 14 HLA-A και 23 HLA-B αντιγόνα. Ακολουθώντας στα άτομα που έφεραν το HLA –B51 αντιγόνο έγινε προσδιορισμός με μοριακές τεχνικές των HLA-B\*51 αλληλομόρφων: HLA–B\*5101, B\*5102, B\*5103, B\*5104, B\*5105 και B\*5106 Για κάθε δειγματοληψία χρειάζονταν 10 ml ηπαρινισμένου φλεβικού αίματος και 10 ml αίματος σε 100 μl 10% EDTA-Na<sub>2</sub>. Οι HLA τυποποιήσεις έγιναν στο Εργαστήριο Ανοσολογίας-Εθνικό Κέντρο Ιστοσυμβατότητας του Νοσοκομείου Π.Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς».

##### **3.1.1. Ορολογική τυποποίηση των HLA τάξης I αντιγόνων**

Χρησιμοποιήθηκε η μικρολεμφοκυτταροτοξική ή εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξική δοκιμασία (Complement Depend Microcytotoxicity, CDC) (246).

#### **Αρχή της μεθόδου**

Για την όλη διαδικασία απαιτούνται ο υπό εξέταση κυτταρικός πληθυσμός (λεμφοκύτταρα του ατόμου που πρόκειται να τυποποιηθεί), οι κατάλληλοι HLA-αντιοροί που θα καλύπτουν όλες τις ειδικότητες για τα γνωστά HLA αντιγόνα και συμπλήρωμα.

Η μέθοδος στηρίζεται στην αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος, που παρατηρείται κατά την ανάμιξη ειδικού αντί-HLA ορού με τα εξεταζόμενα λεμφοκύτταρα σε πλάκες Terassaki, παρουσία συμπληρώματος κονίκλου. Αν τα λεμφοκύτταρα που εξετάζονται φέρουν το αντίστοιχο HLA-αντιγόνο, αυτό αναγνωρίζεται από τον αντιορό, η δε αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος επιφέρει αλλοίωση της κυτταρικής μεμβράνης, με την δημιουργία οπών, οι οποίες οδηγούν τελικά στην λύση, και κατά συνέπεια στον θάνατο των κυττάρων (θετική αντίδραση). Η αντίδραση μπορεί να διαπιστωθεί με προσθήκη χρωστικής ουσίας, trypan blue ή εωσίνης και εύρεση της αναλογίας των νεκρών ή ζωντανών κυττάρων αντίστοιχα. Για τον προσδιορισμό των HLA-DR αντιγόνων μπορούν να χρησιμοποιηθούν δύο

φθοριοχρωστικές των οποίων η μια να βάφει τα λεμφοκύτταρα Β και η άλλη τα νεκρά κύτταρα (247).

### **3.1.2. Γονιδιακή τυποποίηση των HLA –B\*51 αλληλομόρφων**

#### **Μεθοδολογία**

##### **3.1.2.1. Απομόνωση του γενομικού DNA από λευκά αιμοσφαίρια του περιφερικού αίματος με χρήση κεκορεσμένου διαλύματος NaCl (248) και έλεγχος της ποιότητας και του ποσού του απομονωμένου DNA**

Η μέθοδος χρησιμοποιεί ως πηγή DNA τα εμπύρηννα κύτταρα του αίματος. Το αίμα λαμβάνεται με φλεβοκέντηση χρησιμοποιώντας Na<sub>2</sub>EDTA ως αντιπηκτικό. Η εκχύλιση του DNA περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια:

- Ωσμωτική λύση των ερυθροκυττάρων και συλλογή των εμπύρηνων λευκών
- Διάσπαση των κυτταρικών μεμβρανών των λευκοκυττάρων και συλλογή των πυρήνων με φυγοκέντρηση
- Λύση των πυρηνικών μεμβρανών
- Επώαση,σε υδατόλουτρο 42°C για 12 ώρες., του πυρηνικού υλικού με διάλυμα κυτταρόλυσης (SDS 10%) και κατεργασία με πρωτεϊνάση K για την άμεση καταστροφή των νουκλεασών
- Απομάκρυνση των πρωτεϊνών και της πρωτεϊνάσης K παρουσία κεκορεσμένου διαλύματος NaCl

Συλλογή του DNA με τη μορφή νηματίων μετά από συμπύκνωση με προσθήκη απόλυτης αλκοόλης Το DNA αφήνεται να στεγνώσει, στη συνέχεια διαλυτοποιείται σε 500μl dH<sub>2</sub>O με καλή ανακίνηση για 24-48h και φυλάσσεται στους 4°C μέχρι τη χρησιμοποίησή του.

Αυτή η διαδικασία είναι γρήγορη και παράγει υψηλής καθαρότητας DNA, το οποίο στη συνέχεια μπορεί να ενισχυθεί με PCR (248).

#### **Αναλυτικά η μέθοδος έχει ως εξής:**

Σε πλαστικό κωνικό σωληνάριο των 50 ml συλλέγονται 10 ml ολικού αίματος για το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί EDTA-Na<sub>2</sub> αντιπηκτικό Προστίθενται 30 ml διαλύματος διάσπασης των ερυθροκυττάρων (red cell lysis buffer I, RCLB). Το διάλυμα αποτελείται από 155mM NH<sub>4</sub>Cl, 10mM KHCO<sub>3</sub>, 1mM EDTA-Na<sub>2</sub> PH 7.4. Μετά από

ήπια ανακίνηση ακολουθεί φυγοκέντρωση στις 3000 rpm για 20 min με αποτέλεσμα να κατακρημνιστούν τα λευκοκύτταρα.

Απομακρύνεται το υπερκείμενο με χρήση αντλίας κενού. Στο ίζημα προστίθενται και πάλι 10ml του ρυθμιστικού διαλύματος λύσης των ερυθροκυττάρων, ακολουθεί διαλυτοποίηση του ιζήματος, φυγοκέντρωση στις 3000 rpm για 10 min και εκ νέου απομάκρυνση του υπερκειμένου.

Επαναλαμβάνεται η παραπάνω διαδικασία με χρήση 10ml RCLB για 4 τουλάχιστον φορές μέχρι να απομακρυνθούν τελείως τα ερυθροκύτταρα έτσι ώστε το υπερκείμενο να είναι διαυγές.

Αφού το διάλυμα καταστεί διαυγές απομακρύνεται το υπερκείμενο και προστίθεται στο ίζημα διάλυμα διάσπασης λευκοκυττάρων και πυρήνων (3ml Lysis buffer II) καθώς και 600μl πρωτεΐνης K (10mg/ml), 200μl SDS 10%. Το διάλυμα συνίσταται από 100mM Tris-HCl, 2mM Na<sub>2</sub>EDTA, 400mM NaCl, PH 8.2. Μετά από καλή ανακίνηση και ισχυρή ανάδευση στο vortex ώστε να διαλυθεί ο σχηματιζόμενος θρόμβος, το διάλυμα επωάζεται σε κινούμενο υδατόλουτρο 42°C για 12h (ή στους 55°C για 5h).

Ακολούθως προστίθεται 1ml NaCl 6M και γίνεται ισχυρή ανακίνηση στο vortex για 20 δευτερόλεπτα και φυγοκέντρωση σε 2500-3000 rpm για 15 min έτσι ώστε να απομακρυνθούν οι πρωτεΐνες. Η διαδικασία γίνεται 2 φορές.

Το υπερκείμενο πλέον συλλέγεται σε νέο κωνικό σωληνάριο των 50ml στο οποίο προστίθεται διπλάσιος όγκος απόλυτης αιθανόλης (99.5%). Το DNA συμπυκνώνεται και μετά από προσεκτική ανακίνηση συλλέγεται υπό τη μορφή νηματίων με πιπέττα Pasteur με συγκεκριμένη περιστροφική κίνηση και στο τέλος πλένεται με 70% αιθανόλη για απομάκρυνση των αλάτων που δρουν ανασταλτικά στη συντήρηση του DNA με την πάροδο του χρόνου.

Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης του DNA πραγματοποιείται μετά από την μέτρηση της οπτικής του πυκνότητας και βασίζεται στην ιδιότητα του DNA να απορροφά ακτινοβολία μήκους κύματος 260nm. Για τον σκοπό αυτό το DNA αραιώνεται σε dH<sub>2</sub>O (αναλογία 1:100) και στη συνέχεια μετράται η οπτική πυκνότητα του δείγματος (O.D.) σε σπεκτροφωτόμετρο σε UV μήκη κύματος 260nm (A<sub>260</sub>) και 280nm (A<sub>280</sub>). Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης του DNA βασίζεται στη διαπίστωση ότι, οπτική πυκνότητα ίση με τη μονάδα αντιστοιχεί περίπου σε 50μg/ml δίκλωνου DNA.

Η καθαρότητα του DNA προσδιορίζεται από το λόγο των μετρήσεων της οπτικής πυκνότητας στα 260nm προς την οπτική πυκνότητα στα 280nm (R:OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub>). Η καθαρότητα πρέπει να κυμαίνεται ανάμεσα στις τιμές: 1.8 < R > 1.5. Αν υπάρχει επιμόλυνση με πρωτεΐνες η αναλογία θα είναι μικρότερη ενώ αν υπάρχει επιμόλυνση με RNA η αναλογία θα είναι μεγαλύτερη.



Προκειμένου να ανιχνευθεί η παρουσία του γενομικού DNA ή του ενισχυμένου προϊόντος το οποίο προκύπτει από την PCR, το δείγμα τοποθετείται σε 1.5-2% (w/v) πηκτώματος ή γέλης αγαρόζης. Αυτή παρασκευάζεται σε μορφή πλάκας πάχους 0.5cm και ποικίλου μήκους με διαλυτοποίηση της αγαρόζης σε διάλυμα ηλεκτροφόρησης (0.5 X TBE από 10X stock TBE: 0.9M Tris-base, 0.9M Boric acid, 20mM EDTA), το οποίο βρίσκεται σε σημείο βρασμού. Ακολουθεί προσθήκη βρωμιούχου αιθιδίου (10mg/ml) (5μl βρωμιούχου αιθιδίου για κάθε 100μl διαλύματος πηκτής) και μεταφορά του μίγματος σε κατάλληλη θήκη, στην οποία έχουν τοποθετηθεί χτένια, ούτως ώστε να δημιουργηθούν θήκες. Καθώς κρύνει η πηκτή στερεοποιείται και τα προς μελέτη δείγματα τοποθετούνται στις δημιουργούμενες από τα χτένια θήκες. Ακολουθεί τοποθέτηση της αγαρόζης στην συσκευή ηλεκτροφόρησης, η οποία περιέχει 0.5 X TBE buffer και ηλεκτροφόρηση στα 160V για 15min περίπου. Μετά το τέλος της ηλεκτροφόρησης η πηκτή εξετάζεται κάτω από λάμπα υπεριώδους και φωτογραφίζεται. Το βρωμιούχο αιθίδιο δίνει έντονο πορτοκαλί χρώμα φθορισμού όταν είναι δεσμευμένο σε διπλοελκώμενο DNA. Έτσι, το DNA γίνεται ορατό υπό την μορφή φθορίζουσων διακριτών ζωνών, οι οποίες διαχωρίζονται ανάλογα με το μέγεθός τους, έτσι ώστε να “τρέχουν” πιο γρήγορα στο πήκτωμα τα ολιγονουκλεοτίδια που αποτελούνται από μικρότερο αριθμό ζευγών βάσεων (bp:base pairs). Μια κιλοβάση (kb) είναι μονάδα μήκους που ισοδυναμεί με 1000 ζευγάρια βάσεων. Μια ζώνη που περιέχει 50ng DNA μπορεί να γίνει εύκολα ορατή.

### **3.1.2.2. Προσδιορισμός των HLA γονιδίων**

Ο προσδιορισμός των HLA –B\*51 αλληλομόρφων γονιδίων έγινε με τη χρήση ολιγονουκλεοτιδικών ανιχνευτών. Χρησιμοποιήθηκε η τεχνική PCR-SSOP (Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης-Υβριδισμός με ειδικής αλληλουχίας ολιγονουκλεοτιδικούς ανιχνευτές, Polymerase Chain Reaction- Sequence specific oligonucleotide probes), για τον προσδιορισμό των HLA-B\*5101, B\*5102, B\*5103, B\*5104, B\*5105, B\*5106 αλληλομόρφων γονιδίων στο γενομικό DNA των υπό εξέταση ασθενών, των φυσιολογικών μαρτύρων, καθώς και 27 ομόζυγων Β-λεμφοβλαστικών σειρών (LCL) που χρησιμοποιήθηκαν σαν δείγματα αναφοράς (249).

#### **Αρχή της μεθόδου**

Ο προσδιορισμός των HLA γονιδίων με τη χρήση ολιγονουκλεοτιδικών ανιχνευτών (PCR-SSOP) βασίζεται στην εξής αρχή: Σε ένα πρώτο στάδιο πραγματοποιείται ενίσχυση του συγκεκριμένου DNA στόχου με τη χρήση κατάλληλων εκκινητών. Στη συνέχεια, το πολλαπλασιασμένο προϊόν μεταφέρεται μέσω ειδικής συσκευής σε θετικά φορτισμένες νάυλον μεμβράνες, όπου αποδιατάσσεται και ταυτόχρονα ακινητοποιείται. Αν το DNA του δείγματος περιέχει συμπληρωματικά

τμήματα, εξειδικευμένοι για την κάθε HLA ειδικότητα ολιγονουκλεοτιδικοί ανιχνευτές μπορούν να υβριδιστούν με το μονόκλωνο DNA. Η ανάγνωση των αποτελεσμάτων επιτυγχάνεται με αυτοραδιογραφία, όπου το υβρίδιο DNA-σημασμένου ολιγονουκλεοτιδίου ανιχνεύεται σαν κηλίδα αμαύρωσης. Αν το DNA του δείγματος περιέχει συμπληρωματικά τμήματα εξειδικευμένοι, ως προς συγκεκριμένα HLA αλληλόμορφα, ολιγονουκλεοτιδικοί ανιχνευτές σημασμένοι ενζυμικά (διγοξιγενίνη) μπορούν να υβριδιστούν με το μονόκλωνο DNA. Οι μη υβριδοποιημένοι ανιχνευτές απομακρύνονται με ξέπλυμα. Κατόπιν, οι ολιγονουκλεοτιδικοί ανιχνευτές σημαίνονται με διγοξιγενίνη. Το σύμπλεγμα DNA-σημασμένου με διγοξιγενίνη ολιγονουκλεοτιδίου ανιχνεύεται στη συνέχεια, με την προσθήκη αντι-διγοξιγενίνης συζευγμένης με αλκαλική φωσφατάση, που δίνει θετική αντίδραση με τη μορφή έγχρωμης κηλίδας, όταν προστεθεί το κατάλληλο υπόστρωμα (250,251,252).

### Μέθοδος

Η τεχνική περιέλαβε τα εξής στάδια:

- Ενίσχυση με PCR ,σύμφωνα με τη μέθοδο του Saaki et al (253) της ομάδας των HLA B5 αλληλομόρφων γονιδίων με στρατηγική δύο σταδίων , βασιζόμενοι στη μοναδική νουκλεοτιδική αντικατάσταση για την ομάδα των HLA B5 αλληλομόρφων στη θέση 92 του 3<sup>ου</sup> εξονίου του HLA B γονιδίου . Εφαρμόσθηκε στρατηγική δύο σταδίων (δηλ. αρχικά βάσει των πολυμορφικών αλληλουχιών του 3<sup>ου</sup> εξονίου και στη συνέχεια βάσει των πολυμορφικών αλληλουχιών του 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> εξονίου αλλά και του 2<sup>ου</sup> ιντρονίου) διότι ήταν αναγκαία για τον προσδιορισμό όλων των HLA- B\*51 αλληλομόρφων (254).

Α) Στο πρώτο στάδιο έγινε εκλεκτικός πολλαπλασιασμός του 3<sup>ου</sup> εξονίου του HLA B γονιδίου με ειδικούς εκκινητές για την ομάδα των HLA B5 αλληλομόρφων (group specific primers), με τις ακόλουθες αλληλουχίες (**Πίνακας 1**):

**Πίνακας 1:** Εκκινητές για τον πολλαπλασιασμό του 3<sup>ου</sup> εξονίου της HLA-B5 ομάδας αλληλομόρφων γονιδίων

	<b>ΖΕΥΓΟΣ ΕΚΚΙΝΗΤΩΝ</b>	<b>ΚΩΔΙΚΟΝΙΟ</b> (3 <sup>ο</sup> εξόνιο)
<b>B5-EX3-92A</b>	<sup>74</sup> TACgCCTACgACggCAAA <sup>92</sup> P	74-92
<b>B5-EX3-244</b>	<sup>261</sup> TCTCCTTCCCgTTCTCCA <sup>244</sup>	244-261

Ακολούθησε υβριδισμός με 5 ειδικής αλληλουχίας ολιγονουκλεοτιδικούς ανιχνευτές που έδωσε τη δυνατότητα για την ανίχνευση τεσσάρων HLA- B\*51 αλληλομόρφων (HLA- B\*5101, B\*5102, B\*5103, B\*5105) (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2:** : Ολιγονουκλεοτιδικοί ανιχνευτές (probes) για τον προσδιορισμό HLA- B\*51 αλληλομόρφων βάσει των πολυμορφικών αλληλουχιών του 3<sup>ου</sup> εξονίου

SSO	HLA-B*51 αλληλόμορφο	Αλληλουχία
EX3 B5- 196G	5105	5'-ggAgCAgCggAgCCTA-3'
EX3 B5- 228G	5103	5'-gCgTggAggggCTCCgCA-3'
EX3 B5- 228T	5101, 5102, 5104, 5105	5'- gCgTggAgTggCTCCgCA -3'
EX3 B5- 240T	5102,5105	5'-CTCCgCAgATACCTggAg-3'
EX3 B5- 240C	5101, 5103, 5104	5'-CTCCgCAgACACCTggAg-3'

B) Σε δεύτερο στάδιο ο εκλεκτικός πολλαπλασιασμός με PCR συμπεριελάμβανε το 3' άκρο του 2<sup>ου</sup> εξονίου, το 2<sup>ο</sup> ιντρόνιο και το 5' άκρο του 3<sup>ου</sup> εξονίου του HLA B γονιδίου, έτσι ώστε να είναι δυνατή η ανίχνευση και των υπολοίπων HLA- B\*51 αλληλομόρφων.

Χρησιμοποιήθηκαν ειδικοί εκκινητές με τις ακόλουθες αλληλουχίες (**Πίνακας 3**):

**Πίνακας 3 :** Εκκινητές για ειδικό πολλαπλασιασμό του 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> εξονίου της HLA- B5 ομάδας αλληλομόρφων γονιδίων

	<b>ΖΕΥΓΟΣ ΕΚΚΙΝΗΤΩΝ</b>	<b>ΚΩΔΙΚΟΝΙΟ</b> (2 <sup>ο</sup> και 3 <sup>ο</sup> εξόνιο)
<b>B5-EX2-133</b>	<sup>117</sup> gCCgCgAgTCCgAggAC <sup>133</sup>	117-133
<b>B5-EX3-92B</b>	<sup>111</sup> CgTTCAgggCgATgTAATCT <sup>92</sup>	92-112

Ακολούθησε υβριδισμός με τρεις ειδικής αλληλουχίας ολιγονουκλεοτιδικούς ανιχνευτές, για την ανίχνευση των HLA- B\*5104, B\*5106 αλληλομόρφων (**Πίνακας 4**):

**Πίνακας 4:** Ολιγονουκλεοτιδικοί ανιχνευτές για τον προσδιορισμό HLA- B\*51 αλληλομόρφων βάσει των πολυμορφικών αλληλουχιών του 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> εξονίου ή Ολιγονουκλεοτίδια για την ανίχνευση HLA- B\*5104, B\*5106

<b>SSO</b>	<b>HLA-B*51 αλληλόμορφο</b>	<b>Αλληλουχία</b>
EX3 B5-10T	5104	5'-TCTCACATCATCCAgAgg-3'
EX3 B5-11C	5106	5'-ACACCCTCCAgAggATgT-3'
EX3 B5-11T	ΟΛΑ ΕΚΤΟΣ 5104,5106	5'-TCACACTTggCAgACgAT-3'

## Αναλυτικά η μέθοδος έχει ως εξής: PCR

Το μείγμα για την PCR (συνολικού όγκου 100μl) αποτελείται από 1μg γενομικού DNA, 10μl PCR buffer (100mM Tris, pH 8.5, 500mM KCl, 20mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1% gelatin), 1ng από κάθε εκκινητή, 0,2μl από κάθε τριφωσφορικό δεοξυριβονουκλεοτίδιο dNTP, (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) και 2,5U ενζύμου Taq DNA-πολυμεράσης. Ο πολλαπλασιασμός έγινε σε θερμικό κυκλοποιητή (GeneAmp™ PCR system 9600, Perkin-Elmer Cetus Instruments), σε 30 κύκλους με τα εξής στάδια:

**Αποδιάταξη** (denaturation) : 94°C για 1min

**Σύνδεση των εκκινητών** (annealing) : 55°C για 1min

**Επιμήκυνση** (extension) : 72°C για 1min

Ακολούθησε:

- Έλεγχος της παρουσίας ή μη πολλαπλασιασμένου προϊόντος, με ηλεκτροφόρηση σε 1.5% γέλη αγαρόζης χρωματισμένης με βρωμιούχο αιθίδιο και εξέταση της γέλης κάτω από λάμπα υπεριώδους. Σύγκριση του μεγέθους (bp) των ταινιών που εμφανίστηκαν με παράλληλη ηλεκτοφόρηση DNA ελέγχου, όπως ο φάγος ΦX 174 επωασμένος με το περιοριστικό ένζυμο HAE III, που αποδίδει τμήματα μεγέθους 72-1372 bp. Το προϊόν της πρώτης PCR (πολλαπλασιασμός 3<sup>ου</sup> εξονίου του HLA B γονιδίου) έχει μέγεθος 188bp, ενώ της δεύτερης PCR (πολλαπλασιασμός 2<sup>ου</sup> / 3<sup>ου</sup> εξονίου) έχει μέγεθος 544 bp αντίστοιχα.

- Αποδιάταξη του πολλαπλασιασμένου DNA με άλκαλι (NaOH + EDTA) και ακινητοποίηση σε θετικά φορτισμένες νάυλον μεμβράνες μέσω υπεριώδους ακτινοβολίας (αποτύπωση κηλίδος-dot blotting). Σημειώνονται σε κάθε μεμβράνη οι εξής πληροφορίες: ο αριθμός του ανιχνευτή, ο αριθμός της PCR και το γονίδιο το οποίο προσδιορίζεται.

-Υβριδισμός με τους ειδικής αλληλουχίας ολιγονουκλεοτιδικούς ανιχνευτές (SSO), για την ανίχνευση των HLA- B\*5101, B\*5102, B\*5103, B\*5104, B\*5105 και B\*5106 αλληλομόρφων (Πίνακες 2 & 4), σεσημασμένους στο 3' άκρο τους με 11-2,3' διδεοξουριδινό τριφωσφορική διγοξιγενίνη (DIG-11-ddUTP) και το ένζυμο DNA-δεοξυνουκλεοτιδιλεξο-τρανσφεράση (TdT) (Boehringer, Mannheim).

Οι μεμβράνες υβριδοποιήθηκαν με κάθε ανιχνευτή για 1h σε 54°C σε διάλυμα χλωριούχου τετραμεθυλαμμωνίου (TMACL Tetra-Methyl-Ammonium

Chloride,Merck) (5XSSPE, 5x Denhart's, 3M TMACL και 0.1% SDS), το οποίο περιείχε το σεσημασμένο ολιγονουκλεοτίδιο. Ακολούθησε διπλή έκπλυση των φίλτρων σε 3M ρυθμιστικού διαλύματος TMACL (50mM Tris-HCL pH 8.2, 2mM EDTA, , 3M TMACL και 0.1% SDS) για 15 min στους 58°C (18μερή ολιγονουκλεοτίδια) ή 59°C(19μερή ολιγονουκλεοτίδια) σύμφωνα με τον τύπο  $Td=4^{\circ}C (G+C) + 2^{\circ}C (A+T)$ . Τα φίλτρα επώασθησαν με προβάτριο Fab τμήμα αντιδοξigenίνης συνδεδεμένο με αλκαλική φωσφατάση (Fab αντι-DIG AP).

Η ανοσολογική ανίχνευση έγινε σε υπόστρωμα που παράγει χημειοφωταύγεια μετά ενζυματική αντίδραση με 3 (-2'-σπιροαδαμαντάνη)- 4 μεθοξυ-4 (3' φωσφορυλοξυ-)φαινυλ-1,2-διοξετάνη(AMPPD). Τα οπτικά σήματα εμφανίστηκαν μετά από έκθεση του φίλτρου για 15min -2h, μέσα σε κασέττα αυτοραδιογραφίας σε Kodak X-ray film (255,256).

Η ένταση των κηλίδων στην αυτοραδιογραφία εξαρτάται από το ποσό του DNA το οποίο τοποθετήθηκε στη μεμβράνη και την ευαισθησία του ανιχνευτή. Παρατεταμένη έκθεση μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικό σήμα. Οι κηλίδες αμαύρωσης βαθμολογούνται ως εξής (Πίνακας 5):

**Πίνακας 5 :** Αξιολόγηση των αποτελεσμάτων μετά την εφαρμογή της PCR-SSO

ΕΝΤΑΣΗ	ΕΡΜΗΝΕΙΑ	ΚΩΔΙΚΟΣ
Διαφανές	Αρνητικό	1
Ημιδιαφανές	Αρνητικό	2
Θαμπό (translucent)	Πιθανό	4
Ημίθαμπο (semi-translucent)	Θετικό	6
Ημιδιαφανές (semi-opaque)	Θετικό	8
Αδιαφανές (opaque)	Θετικό	9



Ακολουθεί ο προσδιορισμός των αλληλομόρφων με τη χρήση κατάλληλων πινάκων (Πίνακες 6,7).

Τα πρωτόκολλα, οι εκκινητές, καθώς και οι ολιγονουκλεοτιδικοί ανιχνευτές που χρησιμοποιήθηκαν προέρχοντο από τη 12<sup>η</sup> Διεθνή Συνεργασία (Workshop) Ιστοσυμβατότητας (257).

**Πίνακας 6 :** Προσδιορισμός των HLA-B\*51 αλληλομόρφων με PCR-SSO (πολλαπλασιασμός του 3<sup>ου</sup> εξονίου)

HLA-B*51 αλληλόμορφα	ΟΛΙΓΟΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΚΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΤΕΣ (PROBES)				
	EX3B5- 196G	EX3 B5- 228G	EX3 B5- 228T	EX3 B5- 240T	EX3 B5-240C
B*5101	-	-	+	-	+
B*5102	-	-	+	+	-
B*5103	-	+	-	-	+
B*5104	-	-	+	-	+
B*5105	+	-	+	+	-
B*5106	-	-	+	-	+

**Πίνακας 7 :** Προσδιορισμός των HLA-B\*51 αλληλομόρφων με PCR-SSO (πολλαπλασιασμός 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> εξονίου)

HLA-B*51 αλληλόμορφα	ΟΛΙΓΟΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΚΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΤΕΣ (PROBES)		
	EX3 B5-10T	EX3 B5-11C	EX3 B5-11T
B*5101	-	-	+
B*5102	-	-	+
B*5103	-	-	+
B*5104	+	-	-
B*5105	-	-	+
B*5106	-	+	+

### 3.2. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη δοκιμασία Mantel-Haenszel μιας και δύο κατευθύνσεων (258). Η ακριβής δοκιμασία του Fisher (259) εφαρμόστηκε όπου χρειαζόταν. Για τον έλεγχο της επίδρασης του φύλου εφαρμόστηκε ο σταθμισμένος Σχετικός Λόγος (ΣΛ) κατά Mantel-Haenszel (260). Πολλαπλή λογαριθμική εξάρτηση εφαρμόστηκε όπου ήταν απαραίτητο (261).

#### 4. Αποτελέσματα

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών ως προς το φύλο, την ηλικία έναρξης της νόσου, τα κλινικά ευρήματα και την δοκιμασία Pathergy φαίνονται στον πίνακα 8. Η σχέση ανδρών/γυναικών ήταν 2/1. Η ηλικία έναρξης της νόσου (κρίθηκε βάση των ISG διαγνωστικών κριτηρίων για τη νόσο AB) κυμαινόταν από 11 έως 67 έτη με μέση ηλικία  $29 \pm 10,2$  έτη. Κατά την εξέταση και κατά την διάρκεια παρακολούθησης το 72,2% των ασθενών είχαν ραγοειδίτιδα, 100% στοματικά έλκη, 74,2% έλκη των γεννητικών οργάνων, 80,6% δερματικές αλλοιώσεις, 41,7 % οζώδες ερύθημα, 28,3% αγγειίτιδα, 38,3% αρθρίτιδα των περιφερικών αρθρώσεων, 19,7% προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος και 37,3% θετική δοκιμασία Pathergy.

Η διερεύνηση των HLA-A και HLA-C αντιγόνων στους ασθενείς και τους μάρτυρες δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές. Κατά την HLA-B διερεύνηση παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς το HLA-B51 αντιγόνο. Για το λόγο αυτό στην παρούσα διατριβή παρουσιάζουμε αποτελέσματα μόνο όσον αφορά στο αντιγόνο HLA-B51, καθώς και των αλληλίων που κωδικοποιούνται από το HLA-B51 γονίδιο.

Από τους 62 AB ασθενείς 50 (80,6%) και από τους 87 μάρτυρες 23 (26%) ήταν θετικοί για το HLA-B51 αντιγόνο. Όλοι οι HLA-B51 θετικοί μάρτυρες και 49 από τους 50 HLA-B51 θετικούς ασθενείς ήταν θετικοί για το αλληλίο B\*5101. Ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι στους Έλληνες υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του αλληλίου B\*5101 και της νόσου AB. Ο Σχετικός Λόγος για τους άνδρες βρέθηκε κατόπιν στατιστικής ανάλυσης να είναι 16,97 και για τις γυναίκες 5,74 ενώ και για τα δύο φύλα 10,48 (P για όλες τις συγκρίσεις  $< 1 \times 10^{-3}$ , πίνακας 9).

Στην συνέχεια έγινε συσχέτιση των διαφόρων κλινικών εκδηλώσεων της νόσου με την παρουσία του αλληλίου B\* 5101. Όπως φαίνεται από τον πίνακα 10 η παρουσία του αλληλίου B\*5101 προδιαθέτει στην ανάπτυξη οζώδους ερυθήματος με Σχετικό Λόγο (ΣΛ) 11 (P = 0,004). Επίσης η παρουσία του αλληλίου B\*5101 φαίνεται ότι προδιαθέτει για την ανάπτυξη ραγοειδίτιδας με Σχετικό Λόγο (ΣΛ) = 2, χωρίς όμως η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική (Πίνακας 10).

Για τα έλκη των γεννητικών οργάνων, τις δερματικές αλλοιώσεις, την αγγειίτιδα και τη συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Η συσχέτιση με την παρουσία ελκών από το στόμα (άφθες) δεν ήταν δυνατή, διότι όλοι οι ασθενείς που περιελήφθησαν στην μελέτη εμφάνιζαν άφθες στόματος.

Ο Σχετικός Λόγος (ΣΛ) για την ανάπτυξη οζώδους ερυθήματος υπολογίστηκε εκ νέου μετά από έλεγχο για την πιθανή συγχυτική επίδραση του φύλου και βρέθηκε να δίνει σταθμισμένο (weighted) Σχετικό Λόγο 20 (P = 0,01). Για τους άρρενες ο Σχετικός Λόγος ήταν απροσδιόριστος (undefined). (Πίνακας 11).

Η ανάλυση με την εφαρμογή πολλαπλής λογαριθμικής εξάρτησης (261) έχοντας ως εξαρτημένη μεταβλητή την παρουσία ή απουσία οζώδους ερυθήματος και ως ανεξάρτητη μεταβλητή το φύλο, την παρουσία ή απουσία του B\* 5101 αλληλίου και την ηλικία έναρξης της νόσου έδειξε ότι οι HLA – B\*5101 θετικοί ασθενείς εμφανίζουν σχεδόν 16 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν οζώδες ερύθημα, ενώ ο κίνδυνος αυτός είναι περίπου 4 φορές μεγαλύτερος στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες (πίνακας 12).

Η ανάπτυξη οζώδους ερυθήματος δε σχετίζεται με την ηλικία έναρξεως της νόσου.

Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η παρουσία του αλληλίου B\*5101 προδιαθέτει στην ανάπτυξη της νόσου AB σε νεαρότερη ηλικία με Σχετικό Λόγο (ΣΛ) 16 για τους άνδρες ηλικίας ίσης ή μικρότερης των 30 ετών και 9,28 για μεγαλύτερους άνδρες. Για τις γυναίκες ο αντίστοιχος Σχετικός Λόγος (ΣΛ) είναι 22,3 και 4,45 αντίστοιχα (P για όλες τις συγκρίσεις <0,01) (πίνακας 13).

**Πίνακας 8 :** Χαρακτηριστικά ασθενών (n=62) με νόσο AB.

Μεταβλητές	Κατηγορίες	Ασθενείς	
		n=62	(%)
Φύλο	Άρρεν	40	(64,5)
	Θήλυ	22	(35,5)
Ηλικία έναρξης	11-20	12	(19,3)
	21-30	24	(38,7)
	31-40	18	(29,0)
	>40	8	(13,0)
Ραγοειδίτιδα	Θετικό	39	(72,2)
	Αρνητικό	15	(27,8)
Στοματικά έλκη	Θετικό	62	(100,00)
	Αρνητικό	0	(0,00)
Γεννητικά έλκη	Θετικό	46	(74,2)
	Αρνητικό	16	(25,8)
Δερματικές εκδηλώσεις	Θετικό	50	(80,6)
	Αρνητικό	12	(19,4)
Οζώδες ερύθημα	Θετικό	25	(41,7)
	Αρνητικό	35	(58,3)
Αγγειίτιδα	Θετικό	29	(28,3)
	Αρνητικό	31	(51,7)
Αρθρίτιδα περιφερικών αρθρώσεων	Θετικό	23	(38,3)
	Αρνητικό	37	(61,7)
Προσβολή CNS	Θετικό	12	(19,7)
	Αρνητικό	49	(80,3)
Pathergy Test	Θετικό	22	(37,3)
	Αρνητικό	37	(62,7)

**Πίνακας 9: Συσχέτιση του HLA-B\*5101 αλληλίου με νόσο AB σε Έλληνες ασθενείς και συγκρίσιμους μάρτυρες.**

<b>Αλληλίο Β * 5101</b>		
<b>Ασθενείς / μάρτυρες</b>	<b>n</b>	<b>Σχετικός Λόγος (95% Δ.Ε)</b>
Άρρενες ασθενείς/ μάρτυρες 40/46	33/10	16,97 * (5,8-49,7)
Θήλεις ασθενείς/ μάρτυρες 22/41	16/13	5,74 ** (1,83-18,06)
Και τα δύο φύλα /μάρτυρες 62/87	49/23	10,48 * (4,8-22,8)

Mantel Haenszel μιας κατεύθυνσης: \*P < 1 x 10<sup>-6</sup>      \*\*P < 1 x 10<sup>-3</sup>      Δ.Ε.: Διάστημα Εμπιστοσύνης.

**Πίνακας 10:** Συσχέτιση του HLA-B\* 5101 αλληλίου με ορισμένες εκδηλώσεις της νόσου AB σε Έλληνες ασθενείς.

Αλληλίο B*5101	<u>Ραγοειδίτιδα</u>		<u>Οζώδες ερύθημα</u>	
	<u>Θετικό</u>	<u>Αρνητικό</u>	<u>Θετικό</u>	<u>Αρνητικό</u>
	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>
Παρόν	33	11	24	24
Απόν	6	4	1	11
Σ.Λ. (P-value)	2(ΜΣ)		11(0.004)	
(95% ΔΕ)	(0,5-8,4)		(1,3-491)	

Mantel Haenszel μιας κατεύθυνσης      Σ.Λ.: Σχετικός Λόγος      Δ.Ε.: Διάστημα Εμπιστοσύνης

Μ.Σ.: = Μη Σημαντικό.



**Πίνακας 11:** Συσχέτιση του HLA-B\* 5101 αλληλίου και του οζώδους ερυθήματος μετά από έλεγχο για το φύλο.

Αλληλίο B*5101	Οζώδες ερύθημα			
	Άρρενες		Θήλεις	
	Θετικό n	Αρνητικό n	Θετικό n	Αρνητικό n
Παρόν	13	19	11	5
Απόν	0	6	1	5
Σ.Λ. (P-value)	Απροσδιόριστο		11 (0,04)	
95 % Δ.Ε.			(0,8-328)	
	Σταθμισμένος Σ.Λ. (P-value): 20 (1 x10 <sup>-2</sup> )			
	Δ.Ε.: 1,6 - 410			

Mentel-Haenszel Σταθμισμένος Σ.Λ. = Σταθμισμένος Σχετικός Λόγος,

Δ.Ε.: Διάστημα Εμπιστοσύνης

**Πίνακας 12:** Πολλαπλή λογαριθμική εξάρτηση - Συσχέτιση του HLA-B\* 5101 αλληλίου με την ανάπτυξη οζώδους ερυθήματος σε Έλληνες ασθενείς με νόσο AB (ελέγχοντας για το φύλο, την ηλικία και την εμφάνιση συμπτωμάτων της νόσου με βάση τα ISG κριτήρια.)

Παράγοντες κινδύνου	Σ.Λ (P-value)	95% Δ.Ε.
Φύλο	3,63 (0,04)	1,04-12,7
Αλληλίο B*5101	15,82 (0,01)	1,7-146,9

Σ.Λ.: Σχετικός Λόγος, Δ.Ε.: Διάστημα Εμπιστοσύνης

**Πίνακας 13:** HLA-B\*5101 αλληλίο και νόσος AB. Άρρενες και θήλεις κατά ηλικία βάση ανάπτυξης των ISC κριτηρίων.

### Ασθενείς

Αλληλίο B*5101	Μάρτυρες (n=87)	Άρρενες n=40		Θήλεις n=22	
		Ηλικία ≤30 (n=27)	Ηλικία >30 (n=13)	Ηλικία ≤30 (n=9)	Ηλικία >30 (n=13)
Παρόν	23	23	10	8	8
Απόν	64	4	3	1	5
Σ.Λ.(P-value)		16 (1 x 10 <sup>-6</sup> )	9.28* (6x10 <sup>-4</sup> )	22.3* (4x10 <sup>-4</sup> )	4.45 (1x10 <sup>-4</sup> )
(95% Δ.Ε).		(4.56-61.7)	(2-47.1)	(2.5-500.9)	(1.2-17.8)

Mantel-Haenszel δύο κατευθύνσεων Σ.Λ.: Σχετικός Λόγος Δ.Ε.: Διάστημα Εμπιστοσύνης

\* Fisher ακριβής δοκιμασία

## 5. Συζήτηση - Συμπεράσματα

Η νόσος AB είναι χρόνια, πολυσυστηματική αγγειίτιδα, η οποία χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα έλκη του στόματος και των γεννητικών οργάνων, δερματικές αλλοιώσεις, υποτροπιάζουσα φλεγμονή των οφθαλμών, εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις και το γαστρεντερικό σύστημα. Οι σύγχρονες έρευνες έχουν αποδείξει ότι αντιδράσεις τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου (262). Η συμμετοχή των πολυμορφοπύρηνων, κύτταρων κατ' εξοχήν της φυσικής ανοσίας, αποδεικνύεται από την υπερευαισθησία του δέρματος όπως εκδηλώνεται από την θετική Pathergy δοκιμασία, την διήθηση πολυμορφοπύρηνων στις δερματικές εκδηλώσεις (263), την επίδραση της κολχικίνης στις δερματικές εκδηλώσεις και την ραγοειδίτιδα (264,219,265). Η παρουσία ενεργοποιημένων NK και T λεμφοκυττάρων στις αγγειακές εκδηλώσεις και η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών υποδηλώνει διαταραχή της επίκτητης ανοσολογικής απάντησης (266-271).

Η συμμετοχή τόσο της φυσικής όσο και της κυτταρικής ανοσίας δεν επιτρέπει να κατατάξουμε τη νόσο στα αυτοάνοσα ή στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα (272). Η επιδημιολογία της νόσου και η γεωγραφική κατανομή των περιστατικών υποδηλώνουν ότι γενετικοί παράγοντες συμμετέχουν στην νόσο. Η επικρατούσα άποψη σήμερα είναι ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες, πιθανώς μικροβιακοί, επιδρούν σε γενετικά προδιαθετημένα άτομα για την εκδήλωση της νόσου (63).

Οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη διερεύνηση της σχέσης του MHC και της νόσου AB. Ήδη από τις πρώτες μελέτες είχε διαπιστωθεί ότι το HLA-B 5 αντιγόνο σχετίζεται θετικά με την ανάπτυξη της νόσου (61) και ιδιαίτερα το HLA-B 51 αντιγόνο (215,273). Η συσχέτιση αυτή διαπιστώθηκε σε ασθενείς κατά το μήκος της οδού του μεταξιού. Εντούτοις σε ιθαγενείς Αμερικανούς, οι οποίοι εμφανίζουν υψηλή συχνότητα ως προς το HLA-B 51 όπως στους Μεξικανούς Tarahumaras (14,7%) , τους Pima από την Αριζόνα (13,5 %) και τους Novago από το Νέο Μεξικό (13,4 %), η νόσος είναι σπάνια (274). Η ανάλυση των HLA-B\*51 αλληλίων απέδειξε ότι υπάρχουν τουλάχιστον 89 διαφορετικοί τύποι, οι οποίοι διαφέρουν σε ένα ή περισσότερα αμινοξέα στη θήκη σύνδεσης με το αντιγόνο. Επομένως η λεπτομερέστερη μελέτη των αλληλίων του HLA-B 51 αντιγόνου πιθανώς θα έδινε απάντηση στην διαφορετική επιδεκτικότητα στη νόσο μεταξύ ατόμων της οδού του μεταξιού και άλλων πληθυσμών.

Τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης δείχνουν ότι σε Έλληνες AB ασθενείς το αντιγόνο HLA-B 51 ανευρίσκεται σε πολύ μεγάλη συχνότητα (80 %) όπως και σε άλλες εθνικές ομάδες της οδού του μεταξιού (275) και αποτελεί δείκτη προδιάθεσης

για τη νόσο. Η περαιτέρω γονιδιακή τυποποίηση των HLA-B\* 51 αλληλομόρφων γονιδίων απέδειξε ότι το HLA-B \* 5101 αλληλίο απαντάται σε όλους σχεδόν τους HLA-B 51 θετικούς ασθενείς δίδοντας Σχετικό Λόγο 10,48 και για τα δύο φύλα. Εντούτοις, δεν μπορούμε να συμπεράνουμε ότι το HLA-B\*5101 αλληλίο είναι το μόνο προδιαθεσικό αλληλίο, μεταξύ των HLA-B 51 θετικών ασθενών διότι στην ομάδα των μαρτύρων όλοι οι HLA-B 51 ήταν θετικοί για το αλληλίο HLA-B \* 5101. Το εύρημα αυτό όμως μπορεί να υποδηλώνει ότι η παρουσία του αλληλίου αυτού σε τόσο υψηλή συχνότητα μεταξύ των HLA-B 51 θετικών Ελλήνων είναι υπεύθυνη για την σχετικά υψηλή συχνότητα της νόσου στην Ελλάδα. Πολύ υψηλή συχνότητα του HLA-B \* 5101 αλληλίου βρέθηκε σε Ιάπωνες τόσο ασθενείς όσο και μάρτυρες, όπου η νόσος AB είναι πολύ συχνή (276,277). Σε γηγενείς πληθυσμούς της Αμερικής στους οποίους η συχνότητα του αντιγόνου HLA-B 51 είναι πολύ υψηλή η επίπτωση της νόσου, είναι σπάνια πιθανώς επειδή τα άτομα αυτά έχουν κυρίως το αλληλίο HLA-B\*5102, το οποίο φαίνεται ότι είναι μη προδιαθεσικό αλληλίο (274).

Περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι το αλληλίο HLA-B\* 5101 δεν αποτελεί μόνο γενετικό δείκτη για τη νόσο AB αλλά επίσης υποδηλώνει (predict) την έναρξη της νόσου σε νεαρότερη ηλικία με Σχετικό Λόγο 16 για άνδρες και 22,3 για γυναίκες ηλικίας μικρότερης ή ίσης των 30 ετών. Σε ανάλυση της συσχέτισης του HLA – B\* 5101 αλληλίου με διάφορες εκδηλώσεις της νόσου διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση με τη ραγοειδίτιδα με Σχετικό Λόγο 2 (όμως η ανάλυση δεν ήταν στατιστικά σημαντική) και με το οζώδες ερύθημα με Σχετικό Λόγο 11 ( $P = 0,004$ ), όχι όμως με άλλες εκδηλώσεις της νόσου. Αυτό επιβεβαιώθηκε με ανάλυση με πολλαπλή λογαριθμική εξάρτηση. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα ως προς την συσχέτιση του HLA-B 51 με την ηλικία έναρξης της νόσου και τη βαρύτητα της νόσου όπως εκφράζεται με διάφορες κλινικές εκδηλώσεις (278,279). Η ισχυρή συσχέτιση του HLA-B 51 με τη νόσο υποδηλώνει ότι το HLA-B 51 αντιγόνο και ιδιαίτερα το HLA-B\*5101 αλληλίο αποτελεί δείκτη της νόσου αλλά δεν αποδεικνύει ότι το HLA-B \* 5101 σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη της νόσου AB. Στους ασθενείς μας το αντιγόνο HLA-B52 το οποίο είναι επίσης SPLIT του HLA-B 5 αντιγόνου όπως και το HLA-B 51 και διαφέρει από το HLA-B 51 μόνο σε δύο αμινοξέα (280) δεν ήταν αυξημένα στους πάσχοντες. Το ίδιο παρατηρήθηκε και σε Ιάπωνες ασθενείς (280,281).

Επί τη βάση των ευρημάτων αυτών διατυπώθηκε ότι η σύνδεση του HLA-B\* 5101 έχει ισχυρή συγγένεια σύνδεσης με το εξωγενές αντιγόνο που προκαλεί τη νόσο (280). Η συσχέτιση του HLA-B \* 5101 επιβεβαιώθηκε σε ευρείες γονιδιακές μελέτες χρησιμοποιώντας ευρύ φάσμα SNPS (58,59). Στις μελέτες αυτές διαπιστώθηκε επίσης ανεξάρτητη συσχέτιση της νόσου με την ιντερλευκίνη 10 (IL-10) και με τους υποδοχείς IL 23R, IL 12 RB2.

Οι ποικιλίες της IL-10 σχετίζονται με μειωμένη mRNA έκφραση και μειωμένη παραγωγή πρωτεΐνης. Ως γνωστόν η ιντερλευκίνη αυτή είναι μια αντιφλεγμονώδης πρωτεΐνη. Σε όλες όμως τις μελέτες η ισχυρότερη συσχέτιση παρατηρήθηκε με το HLA-B \*5101 αλληλίο.

Από τα ευρήματα της μελέτης μας μπορούμε να συμπεράνουμε ότι στον Ελληνικό πληθυσμό η παρουσία του HLA – B\*5101 αλληλίου αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη της νόσου AB και ιδιαίτερα σε νεαρότερη ηλικία. Ο Σ.Λ. για τους άνδρες ασθενείς βρέθηκε υψηλότερος απ'ότι στις γυναίκες. Η παρουσία επίσης του HLA-B \* 5101 αλληλίου αποτελεί δείκτη για την ανάπτυξη οζώδους ερυθήματος και πιθανώς ραγοειδίτιδας. Οι θήλεις ασθενείς έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν οζώδες ερύθημα απ'ότι οι άρρενες. Εν τούτοις, δεν αποκλείει ότι το HLA - B\* 5101 δεν είναι αυτό το ίδιο το προδιαθεσικό γονίδιο αλλά ένα άλλο γονίδιο, το οποίο βρίσκεται σε ανισορροπία σύνδεσης με το HLA-B \* 5101.

## 6. Περίληψη

Η νόσος Αδαμαντιάδη - Behçet (AB) είναι μια υποτροπιάζουσα συστηματική αγγειίτιδα αγνώστου αιτιολογίας. Γενετικοί, περιβαλλοντικοί παράγοντες και ανοσολογικές διαταραχές φαίνεται να συσχετίζονται με την αιτιολογία και την παθογένεια της νόσου. Η νόσος AB παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με το αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA-B51 σε πάρα πολλές εθνικές ομάδες. Καθώς, διαφορετικές εθνικές ομάδες παρουσιάζουν διαφοροποίηση στο profile των HLA, εμείς σχεδιάσαμε αυτήν την αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων προκειμένου να εξετάσουμε τη συσχέτιση των HLA-B\*51 αλληλομόρφων και της νόσου AB. Στόχος μας επίσης, ήταν να διερευνήσουμε τη σχέση των HLA-B\*51 αλληλομόρφων με το φύλο και την ηλικία έναρξης της νόσου βάσει των κριτηρίων του ISG (International Study Group), όπως επίσης τη δύναμη συσχέτισής τους με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που επηρεάζουν τη βαρύτητα της νόσου.

Η μελέτη περιλαμβάνει 62 Έλληνες ασθενείς με νόσο AB που πληρούν τα κριτήρια του ISG για τη νόσο AB και 87 υγιείς μάρτυρες. Ορολογική HLA τάξης I τυποποίηση έγινε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της τυποποιημένης μικρολεμφοκυτταρικής τεχνικής.

Τυποποίηση του HLA-DNA για την ομάδα B5 πραγματοποιήθηκε σε όλους τους B51 ασθενείς και μάρτυρες με τη μέθοδο PCR-SSOP.

Το αλληλίο B\*5101 βρέθηκε στο 80% των ασθενών με νόσο AB και στο 26% των μαρτύρων (ΣΛ 10,48  $p < 10^{-6}$ ). Άρρενες που φέρουν αυτό το αλληλίο έχουν έναν υψηλότερο κίνδυνο από τους θήλειους ασθενείς για τη νόσο AB (ΣΛ 16,97 και 5,74 αντίστοιχα). Το B\*5101 αλληλίο προδιαθέτει στην εμφάνιση της νόσου AB σε μικρότερη ηλικία και στα δύο φύλα και στην εκδήλωση οζώδους ερυθήματος (ΣΛ=11  $p=0,004$ ). Τα αποτελέσματά μας επιβεβαιώθηκαν με τη μέθοδο της πολλαπλής λογαριθμικής ανάλυσης. Μικρή, αλλά όχι στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε ανάμεσα στο B\*5101 αλληλίο και τη ραγοειδίτιδα (ΣΛ=2). Καμία συσχέτιση δε βρέθηκε ανάμεσα στο B\*5101 αλληλίο και την αγγειίτιδα ή τις δερματικές εκδηλώσεις, σε κανένα φύλο.

Το συμπέρασμα της μελέτης μας ήταν, ότι στους Έλληνες ασθενείς το αλληλίο B\*5101 είναι ένας προδιαθεσικός δείκτης για τη νόσο AB, όπως στις περισσότερες εθνικές ομάδες και ότι το αλληλίο B\*5101 προδιαθέτει στην ανάπτυξη της νόσου σε μικρότερη ηλικία και στα δύο φύλα και στην εκδήλωση οζώδους ερυθήματος.

## 7. Summary

Behçet's disease (BD) is a recurrent systemic vasculitis of unknown etiology. Genetic and environmental factors and infectious agents seem to be related to the etiology and pathogenesis of the disease. BD is strongly associated with HLA-B51 antigen in many ethnic groups. As there are differences in HLA profile in different ethnic groups, we designed this case-control study to examine the association of HLA-B\*51 alleles and BD as well as to investigate the influence of sex, age at development of the International Study Group (ISG) for Behçet's Disease criteria and certain features of disease severity on the strength of this association.

The study includes 62 Greek BD patients who fulfill the ISG criteria for Behçet's disease and 87 controls. Serological HLA Class-I typing was performed by standard microlymphocytotoxicity technique. HLA-DNA typing for the B5 group was performed in all HLA B-51 subjects and controls by PCR-SSOP.

Allele B\*5101 was found in 80 % of BD patients and in 26 % of controls (Odds Ratio (OR) 10.48,  $p < 10^{-6}$ ). Males who carry this allele have a higher risk than females for BD (OR 16.97 and 5.74 respectively). B\*5101 predisposes to BD at a younger age in both genders and to the development of erythema nodosum (OR = 11,  $p = 0.004$ ). This was confirmed by multiple logistic regression analysis. A weak but not significant association was found between B\*5101 and uveitis (OR=2). No association was found between B\*5101 and vasculitis or skin lesions in either sex. It was concluded that in the Greek population allele B\*5101 is a predisposing marker for BD, as in most ethnic groups, and that this allele predisposes to the development of the disease at a younger age in both sexes and to the development of erythema nodosum.



## ***BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ***

- 1. Ιπποκράτης** 13 Άπαντα. Επιδημίες 13, Επιδημίες 1, το τρίτον. 2. Κατάσταση 7, Τόμος 13, σελίδα 208. «Κάκτος» (εκδ.) Αθήνα 1993.
- 2. Janin J.** Memoires et observations anatomiques, physiologiques et physiques sur l'oeil. Freres Perisse (Lyon), et P.F Didot (Paris) (1772) ; 412-414.
- 3. Qualino A.** Su alcune forme morbose oculari intermittenti. Ann d'ocul. 1871; (1:7).
- 4. Trousseau.** Irido-choroidite cetameniale. Bull Soc Opth, (Paris), 1890 ; 429.
- 5. Reis W.** Augenerkrankungen mit erythema nodosum. Klin Mbl Augenhlk, 1906 ; 44 :203-224.
- 6. Bruthe L.** Zur Kenntnis des retidivierenden Hypopyon. Inaugural dissertation, Thesis, Heidelberg (1908).
- 7. Gilbert W.** Arbeiten aus der Pathologie der uveitis mit besonderer. Berucksichtigung der Ophthalmia lenta. Graef Arch F Ophthalm 1952 ; 152 : 399-412.
- 8. Planner H and Remenovski F:** Beitrage sur kenntnis der ulcerationen am ausseren weiblichen Genitale. Arch t F Derm Syph, 1922; 140 : 162-188.
- 9. Αδαμαντιάδης Β.** Περίπτωση υποτροπιαζούσης ιρίτιδος μεθ' υποπύου. Πρακτικά ιατρικής εταιρίας Αθηνών 1930, σελ. 586-593.
- 10. Adamantiadis B.** Sur un cas d'iritis a hypopyon recidivant. Ann d'Ocul (1931) ; 168: 271-278.
- 11. Daskalopoulos N.** Sur deux cas d'uveite recidivante. Ann d'Ocul, 1932; 169:387-393.
- 12. Behçet H.** Uber rezidivierende, aphthose, durch ein virus verursachte Gesch-wure am Mund, am Auge und an den Genitalien. Derm Wschr, 1937 ; 105: 1152-1157.
- 13. Behçet H.** Some observations on the clinical picture of the so-called Triple symptom complex. Dermatologica, 1940 ; 81:73-83.

14. **Adamantiades B.** La thrombophlebite comme quatrieme symptôm de l'iritis récidivante á hypopyon. Ann d'Ocul, 1946 ; 179 : 143-148.
15. **Ozarmagan G, Saylan T, Azizlerli G, Ovul C, Aksungur VL.** Re-evaluation of the pathergy test in Behçet's disease. Acta Derm Venereol 1991 ; 71 :75-76.
16. **Berlin C.** Behçet's disease as a multiple symptom complex. Report of ten cases. Arch Derm (Chicago) 1960 ; 82:72-80 : ref ophth Lit, 14:4872 .
17. **Zouboulis CC.** Epidemiology of Adamantiades- Behçet's disease. Ann Med Interne 1999; 150:488-498.
18. **Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis Ph.** Behçet's disease. Semin Arthritis Rheum 1998 ; 27: 197-217.
19. **Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, et al.** Epidemiological Features of Adamantiades- Behçet's disease in Germany and in Europe. Yonsei Med J 1997; 38: 411-422.
20. **Yurdakul S, Yazici Y.** Epidemiology of Behçet's syndrome and regional differences in disease expression. In: Y Yazici and H Yazici (eds.), Behçet's syndrome, Springer Science + Business Media, 2010. 35-53.
21. **Hatemi G, Yazici H.** Behçet's syndrome and micro-organisms. Best pract Res Clin Rheumatol 2011; 25: 389-406.
22. **Iwata D, Namba K, Kitaichi N, Kitachei H, Kitamura M, Arica T et al.** Recent clinical features of Behçet's disease in Hokkaido, Japan. XI international Conference on Behçet's disease. Antalia 2004, 27-31 October. Experimental Rheumatol 2004; 22 (4 suppl.34). S84. (abstract).
23. **Mahr A, Delarbi L, Wechsler B, Jeanneret D, Dhotre R, Fain O et al.** Population – based prevalence study of Behçet's disease: differences by ethnic origin and variation by age at immigration. Arthritis Rheum 2008; 58 : 3951-3959.
24. **Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Aklaghi M et al.** Behçet's disease: From east to west. Rheumatol 2010; 29: 823-833.
25. **Altenburg A, Mahr A, Maldini C, Kneifel CE, Krause L, Kotter I et al.**

Epidemiology and clinical aspects of Adamantiades – Behçet disease in Germany. Current data. *Ophthalmologie* 2012; 109: 531-541.

26. **Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM.** Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the USA: a population – based study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 600-604.
27. **Calamia KT, Kaklamanis PG.** Behçet's disease : Recent advances in early diagnosis and effective treatment. *Current Rheumatol Reports* 2008; 10: 349-355.
28. **Roussou E, Efthimiades A, Settas I.** Incidence of Adamantiades - Behçet's disease (AB) in a Greek prefecture inhabited by mixed population on native Greeks and Greek refugees from Turkey (Halkidiki study on AB). In *Behçet's disease: (Eds) Bang D, Lee E-S, Lee S* 2000, page 65 (abstract).
29. **Hirohata T, Kuratsune M, Nomura A, Jimi S.** Prevalence of Behçet's syndrome in Hawaii. With particular reference to the comparison of the Japanese in Hawaii and Japan. *Hawaii Med* 1975; 34 (7): 244-246.
30. **Uziel Y, Brik R, Padeh S, Barash J, Linkamel M, Hazel I et al.** Juvenile Behçet's disease in Israel. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 502-506.
31. **Vaiopoulos G, Kaklamani VG, Markomichelakis N, Tzonou A, Mavrikakis M, Kaklamanis Ph.** Clinical features of Juvenile Adamantiades - Behçet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17 : 256-259.
32. **Kari JA, Shah V, Dillon MJ.** Behçet's disease in UK children: Clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology* 2001; 40: 933-938.
33. **Koné – Paut I, Gorchakoff – Molinas A, Wechsler B, Touitou I.** Pediatric Behçet's disease in France. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 655-660.
34. **Borlu M, Uksal U, Ferahbas A, Evereklioglou C.** Clinical features of Behçet's disease in children. *Intern J Dermatol* 2006; 45: 713-716.
35. **Zouboulis Ch C.** 1 Epidemiology of Adamantiades - Behçet's disease in: *Immunology of Behçet's disease. (Eds.), Zierhut M, Ohno Sh, Swets and Zeitlinger publ.* 2003. 1-16.

36. **Sungur G, Hazizolan D, Hekimoglu E, Kasim R, Duman S.** Late-on-set Behçet's disease: demographic, clinical, and ocular features. *Graefes Arch Clin Ophthalmol* 2010; 248 : 1325-1330.
37. **Vaiopoulos G, Sfikakis PP, Hatzinikolaou R, Stamatelos G, Kaklamanis Ph.** Adamantiades - Behçet's disease in sisters. *Clin Rheumatol* 1996 ; 15 : 382-384.
38. **Hatemi G, Fresco I, Tascilar K, Yazici H.** Increased enthesopathy among Behçet's syndrome. Patients with acne and arthritis: an ultrasonographic study. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58: 1539-45.
39. **Yazici H.** The place of Behçet's syndrome among the autoimmune disease. *Int Rev Immunol* 1997; 14:1-10.
40. **Gül A.** Behçet's disease: an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets inflamm Allergy* 2005; 4 : 81-83.
41. **Kaklamanis Ph. G, Calamia KT.** Behçet's disease: an update on pathogenesis, diagnosis and management of vascular involvement . *Rheumatology report* 2010 ; 202: 13-25.
42. **Gül A.** Behçet's disease: an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (suppl.24) S6-S12.
43. **Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoe K et al.** Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 1903-1922.
44. **Yoshikawa K, Kotake S, Sasamoto Y, Ohno S, Matsuda H.** Close association of streptococcus sanguis and Behçet's disease. *Ninon Ganka Gakkai Zasshi* 1991; 95: 1261-1267.
45. **Sezer F.** The isolation of a virus as the cause of Behçet's disease. *Amer J Ophthalmol* 1953 ; 36 : 301-315.
46. **Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH.** Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982 ; 2 (8312) :1356-1361.

47. **Davies UM, Palmer RG, Denman AM.** Treatment with acyclovir does not affect orogenital ulcers in Behçet's syndrome: a randomized double-blind trial. *Brit J Rheumatol* 1988 ; 27 : 300-302.
48. **Mentoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Jiménez-Hernández M, Jiménez Hernández C, Riebeling-Navarro C, Nava Zavala A et al.** Etiopathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmune Rev* 2010 ; 9 : 241-245.
49. **Aksu K, Kabasakal Y, Sayiner A, Keser G, Oksel F, Bilgic A et al.** Prevalence of hepatitis A, B, C and E viruses in Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38 (12) : 1279-1281.
50. **Kiraz S, Ozturk MA, Ertenli I, Calgüneri M.** Parvovirus B19 infection in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 814 -815.
51. **Kapsimali VD, Kanakis MA, Vaiopoulos GA, Kaklamanis Ph.** Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasis on the role of immunological aberrations. *Clin Rheumatol* 2010 ; 29: (11) : 1211-1216.
52. **Calgüneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaaslan Y, Celik. I.** The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 2062-2065.
53. **Mumcu G.** Behçet's disease: a dentist's overview. *Clin Exp Rheumatol* 2008 ; 26 (suppl. 50): S 121- S 124. Review.
54. **Isogai E, Hisata M, Isogai H, Matuo K, Kimura K, Yokotakt et al.** Antimicrobial activity of synthetic human CAP 18 peptides to *Streptococcus sanguis* isolated from patients with Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003 ; 528 : 195-200.
55. **Cho SB, Lee JH, Ahn KJ, Cho S, Park YB, Lee SK et al.** Identification of streptococcal proteins reacting with sera from Behçet's disease and rheumatic disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2010 ; 28 (4 suppl.60) : S31-S38.
56. **Krause I, Monselise Y, Mil G, Weinberger A.** Anti- *Saccharomyces cerevisiae* antibodies – a novel serologic marker for Behçet's disease. *Clin. Exp Rheumatol* 2002; 20 (4 suppl. 26): S21-S24.

57. **Monselise A, Weinberger A, Monselise Y, Krause I.** Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in Behçet's disease – a family study. Clin Exp Rheumatol 2006; 24 (5 suppl. 42) : 587-590.
58. **Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C et al.** Genome wide association study identifies variants in the MHC class I, IL 10 and IL 23R – IL 12 RB2 regions associated with Behçet's disease. Nature Genetics 2010 ; 42:698 – 702.
59. **Mizuki N, Meguro A, Oto M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T et al.** Genome-wide association studies identify IL 23 R-IL 12 RB2 and IL 10 as Behçet's disease susceptibility loci. Nature Genetics 2010 ; 42: 703-706.
60. **Gül A.** Genome-wide associations and promises. Clin Exp Rheumatol 2011 ; 29 (suppl.67) : S3-S5.
61. **Ono S, Aoki K, Suginra S, Nakayama F, Itakuta K.** HLA-B5 and Behçet's disease. Lancet 1973 ;2: 1383-1384 (Letter).
62. **De Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A.** HLA – B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systemic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. Arthritis Rheum 2009; 61: 1287-1296.
63. **Direskeneli H.** Behçet's disease: infectious etiology, new autoantigens and HLA – B51. Ann Rheum Dis 2001 ; 66: 996-1002.
64. **Mizuki N, Ohno S, Tanaka H, Sugimura K, Seki T, Ando A et al.** Association of HLA-B51 and lack of association of Class II alleles with Behçet's disease. Tissue Antigens 1992;44 :22-30.
65. **Mizuki N, Inoko H, Mizuki N, Tanaka H, Kera J, Tsuji K, Ohno Sh.** Human leukocyte antigen serologic and DNA typing of Behçet's disease and its primary association with B51. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992 ; 33 :3332-3340.
66. **Groh V, Steine A, Bauer S, Spies T.** Recognition of stress-induced MHC molecules by intestinal epithelial gammadelta T Cells. Science 1998 ; 279 :1737-1740.
67. **Yabuki K, Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Palimeris G, Stavropoulos C.** Association of MICA gene and HLA-B\* 5101 with Behçet's disease in Greece. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999 ; 40 : 1921-1926.

68. **Gonzalez – Escribano MF, Rodriguez MR, Aguilar F, Alvarez A, Sanchez-Roman J, Nunez-Rodnan A.** Lack of association of MICA transmembrane region polymorphism and Behçet's disease in Spain. *Tissue Antigens* 1999; 54: 278-281.
69. **Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Goto K et al.** Association analysis between the MICA and HLA-B alleles in Japanese patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1961-1966.
70. **Wallace GR, Verity DH, Delamaine LJ, Ohno S, Inoko H, Ota M.** MICA – allele profiles and HLA class I associations in Behçet's disease. *Immuno genetics* 1999; 49 : 613-617.
71. **Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, OKA A, Okada E et al.** Genetics of Behçet's disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 :747-754.
72. **Yazici H, Hatemi G.** Empiricism in managing Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2012 ; 30 (suppl. 72) : S7-S9.
73. **International study group for Behçet's disease:** Criterial for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990 ; 335: 1078-1080.
74. **Gurler A, Boyvat A, Tursen V.** Clinical manifestations of Behçet's disease. An analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997 ; 38 :423-427.
75. **Vaiopoulos G, Konstantopoulou P, Evangelatos N, Kaklamanis Ph.** The spectrum of mucocutaneous manifestations in Adamantiades - Behçet's disease in Greece. *JEADV* 2010 ; 24 : 434-438.
76. **Bang D, Hur W, Lee Es, Lee S.** Prognosis and clinical relevance of recurrent oral ulceration in Behçet's disease. *J Dermatol* 1995 ; 22 : 926-929.
77. **Tohme A, Aoun N, El-Rassi E, Ghayad E.** Vascular manifestations of Behçet's disease. Eighteen cases among 140 patients. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 384-389
78. **Tursen U, Gurler A, Boyvat A.** Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003 ; 42 : 346-351.
79. **Bang D, Oh S, Lee K-H, Lee E-S, Lee S.** Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korean. *J. Korean Med Sci* 2003 ; 18 : 231-235.



80. **Papoutsis NG, Abdel – Naser MR, Hetenburg A. Otawa H, Kotter I, Krause I et al.** Prevalence of Adamiadis - Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin. Results of a nation wide survey. Clin Exp Rheumatol 2006 ; 24 (suppl. 42): S125.
81. **Assaad – Khalil SH, Kamel FA, Ismail EA.** Starting a regional registry for patients with Behçet's disease in North West Nile Delta region in Egypt. 7<sup>th</sup> international conference on Behçet's disease. Tunis 10-11 October 1996, C 12, 539 (abstract).
82. **Zunt SL.** Recurrent aphthous stomatitis. Dermatol Clin 2003; 21 : 33-39.
83. **Mat C, Bang D, Kedikoglu M.** The mucocutaneous manifestations and pathergy reaction in Behçet's disease. In : Y Yazici and H Yazici (eds.) Behçet's syndrome, Springer Science + Business Media, 2010. Chapter 4. 53-72.
84. **Krause I, Rosen Y, Kaplan I, Milo G, Guedj D, Molad Y et al.** Recurrent aphthous stomatitis in Behçet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. J Oral Pathol Med 1999 ; 28: 193-196.
85. **Mumcu G, Sur H, Innc N, Karacayli V, Cimilli H, Sisman N et al.** A composite index for determining the impact of oral ulcer activity in Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med 2009 ; 38 : 785-791.
86. **Ifeacho SN, Mahli G, Hamburger M.** Recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease : is there a link? XI International congress of BD. Clin Exp Rheumatol 2004 ; 22 : 101.
87. **Hamuryudan V, Hatemi G, Sut N, Ugurle S, Yurdakul S, Yazici H.** Frequent oral ulceration during early disease may predict a severe disease course in males with Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol 2012 ; 36 (suppl. 72) : S32-S34.
88. **Kaklamani VG, Markomichelakis N, Kaklamanis PG.** Could nicotine be beneficial for Behçet's disease? Clin Rheumatol 2002 ; 21 : 341-342.
89. **Soy M, Erken E, Konca K, Ozbek S.** Smoking and Behçet's disease. Clin Rheumatol 2000 ; 19: 508-509.
90. **Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE.** Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. Yonsei Med J 2007 ; 48 : 573-585.

91. **Lee ES, Bang D, Lee S.** Dermatologic manifestations of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38 : 380-389.
92. **Lin P, Liang G.** Behçet's disease: recommendations for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheumatol* 2006; 12 : 282-286.
93. **Kim B, LeBoit PE.** Histopathologic features of erythema nodosum-like lesion in Behçet's disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatol* 2000; 22:379-390.
94. **Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y et al.** Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases : a multicentre study. *Br J Dermatol* 2007 ; 157:901-906.
95. **Demirkesen C, Tuzuner N, Mat C, Senocak M, Buyukbabani N, Tuzun Y, et al.** Clinopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet's syndrome. *Am J Clin Pathol* 2001 ; 116 : 341-346.
96. **Yazici H, Tuzun 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. *Ann Rheum Dis* 1984 ; 43 : 783-789.
97. **Kuzu MA, Ozaslan C, Koksoy C, Gurler A, Tuzuner A.** Vascular involvement in Behçet's disease : 8 year audit. *World J Surg* 1994 ; 18 : 948-953.
98. **Leiba M, Seligsohn U, Sidi Y, Harats D, Sela BA, Griffin JH et al.** Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1445-1449.
99. **Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hizli N, Yazici H.** Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis : a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 1074-1076.
100. **Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gogus F, Masatlioglu S et al.** The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63: 1450-1452.
101. **Krause I, Molad Y, Mitrani M, Weinberg A.** Pathergy reaction in Behçet's disease: lack of correlation with mucocutaneous manifestations and systemic disease expression. *Clin Exp Rheumatol* 2000 ; 18:71-74.

102. **Yazici H, Tuzun Y, Tanman AB, Yurdakul S, Serdaroglou S, Pararli H et al.** Male patients with Behçet's syndrome have stronger pathergy reactions. *Clin Exp Rheumatol* 1985 ; 3 : 137-141.
103. **Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoglu M.** Behçet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999 ; 17 :209-223.
104. **Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G.** Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999 ; 341: 1284-1291.
105. **Kazokoglu H, Onal S, Tugal –Tutkun I, Mirza E, Akova Y, Ozyazgan Y et al.** Dermagraphic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2008 ; 15 : 285-293.
106. **Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M.** Uveitis in Behçet's disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004 ; 138:373-380.
107. **Ramsay A, Lightman S.** Hypopyon uveitis. *Surv ophthalmol* 2001 ; 46 : 1-18.
108. **Zamir E, Bodaghi B, Tugal-Tutkun I, See RE, Charlotte E, Wang RC et al.** Conjunctival ulcers in Behçet's disease. *Ophthalmology* 2003 ; 110 :1137-1141.
109. **Κωνσταντινίδου Βάσω.** Διαγνωστικά προβλήματα, ανοσοβιολογικές διαταραχές και θεραπευτική αντιμετώπιση στο σύνδρομο Αδαμαντιάδη –Behçet. διδακτορική διατριβή 1991; 54.
110. **Dilsen N, Konice K, Aral O, Ocal L, Inanc M, Gul A.** Risk factors for vital organ involvement in Behçet's disease. In: Wechsler B, Godeau P, (eds.) Behçet's disease . Amsterdam. Excerpta Medica 1993 ;165-169.
111. **Charibdoost F, Davatchi F, Shahram F, Akbarian M, Chams C, Chams H et al.** Clinical manifestations of Behçet's disease in Iran: analysis of 2176 cases. In: Wechsler B, Godeau P, (eds.) Behçet's disease. Amsterdam, Excerpta Medica 1993.153-158.
112. **Etienne, Bloch Michel, Robert B, Nussenblatt.** International uveitis study group. Recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987; 103 : 234-235.

113. **Elgin U, Berker N, Batman A.** Incidence of secondary glaucoma in Behçet's disease. *J Glaucoma* 2004; 13: 441-444.
114. **Ozyargan Y, Bodaghi B.** Eye disease in Behçet's syndrome. In: Y Yazici and H Yazici (eds.) *Behçet's syndrome*, Springer Science + Business Media, 2010. chapter 5: 73-94.
115. **Ehrlich GE.** Vasculitis in Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997; 14:81-88.
116. **Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B.** The neuro- Behçet's disease study group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999 ; 122 : 2171 -2182.
117. **Proenca P, Crespo J, Verissimo J, Campos A, Cunha-Vaz J.** Ocular pathology of Behçet's disease. In: VIIth international conference on Behçet's disease. *Revue du Rheumatism*, English edition, 1996 ; 63:554 (abstract 103).
118. **Bozzoni - Pantaleoni F, Chalbiya M, Pirraglia MP, Accorinti M, Pivetti – Pezzi P.** Indocyanine green angiographic findings in Behçet's disease. *Retina* 2001; 21 : 230-236.
119. **Atmaca LS, Sonmez PA.** Fluorescein and indocyanine green angiography findings in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 2003 ; 87 : 1466-1468.
120. **Ozdemir H, Atilla H, Atilla S, Isik S, Zilelioglu G.** Diagnosis of ocular involvement in Behçet's disease: Value of spectral and color Doppler sonography. *AJR* 1995 ; 164: 1223-1227.
121. **Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Markomichelakis N, Palimeris G, Markidou I, Thous B et al.** Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades - Behçet's disease in Greece. *Clin exp Rheumatol* 2003 ; 21 (suppl.30) : S19-S26.
122. **Safaie N, Shahram F, Nadji A, Pavatochi F, Akbarian M, Gharibdoost et al.** Irans aspects of Behçet's disease in children. The 1996 survey. In :Hamza (eds) : *Behçet's disease*. Tunis, Pub Abdoua 1997 ; 125-129.
123. **Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel N, Molad Y, Amit M et al.** Mode of presentation and multisystem involvement in Behçet's disease. The influence of sex

and age of disease onset. J Rheumatol 1998; 25 :1566-1569.

124. **Bono W, Khammar Z, Lamchacht L, Lahlou M, Rabhi S, Hazy T.** Joint involvement of Behçet's disease : review study of 62 cases in 5 years. Clin Exp Rheumatol 2008 ; 26 : S17 (abstract).
125. **Mason RM, Barnes CG.** Behçet's syndrome with arthritis. Ann Rheum Dis 1969 ; 28 :95-103.
126. **Kim K-A, Choi KW, Song YW.** Arthropathy in Behçet's disease. Scand J Rheumatol 1997 ;26 :125-129.
127. **Yurdakul S, Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yalcin B, Alac M et al.** The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. Ann Rheum Dis 1983 ; 42 : 505-515.
128. **Gogus F Fresco I.** Avascular necrosis of Behçet's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2006 ; 24 (suppl. 42) : S44 (abstract).
129. **Yurdakul S, Yazici H, Tuzuner N, Aytac S, Muftuoglu AU.** Olecranon nodule in a case of Behçet's disease . Ann Rheum Dis 1981 ; 40 : 182-184.
130. **Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Erman M, Karaaslan y, Celik I.** Characteristics of peripheral arthritis in Behçet's disease. N Z Med J 1997 ; 110 :80-81.
131. **Takeuchi A, Mori M, Hashimoto A.** Radiographic abnormalities in patients with Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol 1984 ; 2: 259-262.
132. **Sciuto M, Porciello G, Occhipi G, Trippi D, Cagno MC, Vitali C.** Multiple and reversible osteolytic lesions : an unusual manifestation of Behçet's disease. J. Rheumatol 1996 ;23: 564-566
133. **Caporn N, Higgs ER, Dieppe PA, Watt I.** Arthritis in Behçet's syndrome. Br J Radiol 1983 ; 56:87-91.
134. **Chang HK, Kim JW.** The clinical features of Behçet's disease in Yongdong districts: analysis of a cohort following from 1997 to 2001. J Korean Med Sci 2002 ;17:784-789.

135. **Chamberlain MA.** Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Ann Rheum Dis* 1977;36:491-499.
136. **Dilsen N, Konice M, Ovul C.** Arthritis patterns in Behçet's disease. In : Dilsen N, Konice M, Ovul C (eds.) Behçet's disease: proceedings of an international symposium on Behçet's disease: Excerpta Medica. Amsterdam 1979 . PP 145-155.
137. **Yazici H, Turlaci M, Yurdakul S.** A controlled survey of sacroilitis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1981 ; 40 : 558-559.
138. **Hatemi G, Fresko I, Yurdakul S, Osdogan H, Yazici H. Altio K.** Sacroilitis and HLA B27 positivity in Behçet's syndrome patients with acne, arthritis and enthesopathy. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62: 305-306.
139. **Tunc R, Keyman E, Melikoglu M, Fresco I, Yazici H.** Target organs associations in Turkish patients with Behçet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. *J Rheumatol* 2002 ; 29: 2393-2396.
140. **Hatemi G, Fresko I, Tascilar K, Yazici H.** Increased enthesopathy among Behçet's syndrome patients with acne and arthritis: an ultrasonography study. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1539-1545.
141. **Yurdakul S, Hatemi G.** Locomotor system disease in Behçet's syndrome. In: Y Yazici and H Yazici (eds.), Behçet's syndrome, Springer Science + Business Media, 2010 . 149-163.
142. **Yavuz S, Fresko I, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H.** Fibromyalgia in Behçet's syndrome. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 2219-2220.
143. **Lee SS, Yoon HJ, Chang HK, Park KS.** Fibromyalgia in Behçet's disease in associated with anxiety and depression and not with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2005 ; 23 :S15-S19.
144. **Lingenfelser T. Duerk H, Stevens A, Grossmann T, Knorr M, Saal JG.** Generalized myositis in Behçet's disease: treatment with cyclosporine. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 651-653.
145. **Yazici H, Tuzuner N, Tuzun Y, Yurdakul S.** Localized myositis in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1982; 24: 636.

146. **Di Giakomo V, Carmenini G, Meloni F, Valesini G.** Myositis in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1982 ; 25 : 1025.
147. **Bang D, Honma T, Saito T, Nakagawa S, Ueki H, Lee S.** Ultrastructure of vascular changes in cutaneous manifestations of Behçet's disease. *Acta Derm Venereol* 1988 ; 68 :33-40.
148. **Duzgun N, Ates A, Aydintug OT, Demir O, Olmez U.** Characteristic of vascular involvement in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 2006 ;35:65-68.
149. **Hamuryudan V, Melikoglu M.** Vascular disease in Behçet's syndrome. In: Y Yazici and H Yazici, (eds.), *Behçet's syndrome*, Springer Science + Business Media, 2010. 115-133.
150. **Uzun O, Akpolat T, Erken L.** Pulmonary vasculitis in Behçet's disease: a commulative analysis. *Chest* 2005 ; 127 :2243-2253.
151. **Uzun O, Erkan L, Akpolat I, Findik S, Atici AG, Akpolat T.** Pulmonary involvement in Behçet's disease. *Respiration* 2008 ; 75:310-321.
152. **Melikoglu M, Ugurlu S, Tascilar K.** Large vessel involvement in Behçet's syndrome: a retrospective survey. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 (suppl. 2) : 67-68.
153. **Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayaball M, Yazganoglu KD, Disci R, Erzen D et al.** Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006 ; 45: 919-921.
154. **Geri G, Wechsler B, Thi Huong du, Isnard R, Piette JC, Amoura Z et al.** Spectrum of cardiac lesions in Behçet's disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012 ; 91 : 25-34.
155. **Vaiopoulos G, Stamatelos G, Aessopos A, Michail S, Christopoulos G, Kaklamani Ph.** Asymptomatic pericarditis in Adamantiadis - Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1995 ; 13 : 649-651.
156. **Sezen Y, Buyukhatigoglu H, Kucukdurmaz Z, Geylik R.** Cardiovascular involvement in Behçet's disease. *Clin rheumatol* 2010 ; 29 :7 -12.
157. **Al Jaaly E, Baig K, Patni R, Anderson J, Haskard DO.** Surgical management of



chylopericardium and chylothorax in a patient with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2011 ; 29 (suppl .67) : S68-S70.

158. **Higashihara M, Mori M, Takeuchi A, Ogita T, Miyamoto T, Okimoto T.** Myocarditis in Behçet's disease – a case report and review of the literature. *J Rheumatol* 1982 ; 9 : 630-633.
159. **Borkurt A, Akpınar O, Uzun S, Akman A, Arslan D, Birand A.** Echocardiographic findings in patients with Behçet's disease. *Am J Cardiol* 2006 ; 97 : 710-715.
160. **Gurgun C, Ercan E, Ceyhun C, Yavuzgil O, Zoghi M, Aksu K et al.** Cardiovascular involvement in Behçet's disease. *Jpn Heart J* 2002; 43 : 389-398.
161. **Mogulcoc N, Burgess MI, Bishop PW.** Intracardiac thrombosis in Behçet's disease. A systematic review. *Chest* 2000 ; 118 : 479-487.
162. **Yue C, Li J, Li M, Zhang F, Zhao O, Gui Q.** Cardiac mass in Behçet's disease *Clin Exp Rheumatol* 2012 ; 30 (suppl. 72) : S27-S31.
163. **Zhu Y.L. Wu QJ, Guo L-L, Fang L-G, Yan YW, Zhang F-C.** The clinical characteristics and outcome of intracardiac thrombus and aortic valvular involvement in Behçet's disease: an analysis of 20 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2012 ; 30 (suppl. 72) : S40-S45.
164. **Bieltry O, Mohattane A, Wechsler B, Beaufils Ph, Valere P, Petit J.** Atteinte cardiaque de la maladie de Behçet. Douze observations. *Presse Med* 1988 ; 17 : 2388-2391.
165. **Heper G, Polat M, Yetkin E, Senen K.** Cardiac findings in Behçet's patients. *Int J Dermatol* 2010 ; 49: 574-578.
166. **Ioakimidis D, Georgantas C, Panagoulis C, Gournizakis A, Iliopoulos A, Kremastinos P.** A case of Adamantiades-Behçet's syndrome presenting as myocardial infarction. *Clin Exp Rheumatol* 1993 ; 11 : 183-186.
167. **Siva A, Hirohata S.** Behçet's syndrome and the nervous system. In: Y Yazici and H Yazici (eds.), *Behçet's syndrome*. Springer Science + Business Media, 2010. 95-113.

168. **Al Araj A, Kidd DP.** Neuro - Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics and management. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 : 192-204.
169. **Kidd D, Steuer A, Denman AN, Rudge P.** Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain* 1999 ; 122 : 2183-2194.
170. **Talarino R, d'Ascanio A, Figus M, Stagnaro C, Ferrari C, Elefante E et al.** Behçet's disease: features of neurological involvement in a dedicated centre in Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2012 ; 30 (suppl. 72) : S69-S72.
171. **Al-Fahad SA, Al-Araji AH.** Neuro-Behçet's disease in Iraq : a study of 40 patients. *J Neurol Sci* 1999 ; 170 : 105-111.
172. **Aykutlu E, Baykan B, Serdoglu P, Gokyigi A, Akman – Demir G.** Epileptic seizures in Behçet's disease. *Epilepsia* 2002 ; 43 : 832-835.
173. **Yesilot N, Bahar S, Yilmaz S, Mutlu M, Kurtuncu N, Tuncay R et al.** Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease compared to those associated with other etiologies. *J Neurol* 2009 ; 256 : 1134-1142.
174. **Saadoun D, Wechsler B, Terrada C, Hajage D, Le Thi Huong D, Resche-Rigon M et al.** Azathioprine in severe uveitis of Behçet's disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 ; 62: 1733-1738.
175. **Zeigmond P, Bobinski N, Bostrom S.** Behçet's disease associated with subarachnoid hemorrhage due to intracranial aneurysm. *Acta Neurochir (wien)* 2005 ; 147: 569-571.
176. **Taner E, Cosar B, Burhanoglu S, Calikoglu E, Onder M, Arikan Z.** Depression and anxiety in patients with Behçet's disease compared with that in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2007; 46:1118-1124.
177. **Tunaci A, Berkmen YM, Gokmen E.** Thoracic involvement in Behçet's disease. Pathologic, clinical and imaging features. *Am J Roentgenol* 1995; 164 :51-56.
178. **Cheon JH, Celik AF, Kim WO.** Behçet's disease: Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome. In: Y Yazici – H Yazici (eds.), *Behçet's syndrome*, Springer Science + Business Media, 2010. 165-187.

179. **Yi SW, Cheon JH, Kim JH, Lee SK, Kim TI, Lee YC et al.** The prevalence and clinical characteristics of esophageal involvement in patients with Behçet's disease : a single center experience in Korea. *J Korean Med Sci* 2009 ; 24 : 52-56.
180. **Ning –Sheng L, Ruay- Sheng L, Kuo – Chin T.** High frequency of unusual gastroduodenal ulcers in patients with Behçet's disease in Taiwan : a possible correlation of MCV molecules with the development of gastroduodenal ulcers. *Clin Rheumatol* 2005 ; 24 : 516-520.
181. **Bang D, Lee JH, Lee ES, Lee S, Choi JS, Kim YK et al.** Epidemiologic and clinical survey of Behçet's disease in Korea : the first multicenter study. *J Korean Med Sci* 2001 ; 16 : 615-618.
182. **Houman MH, Ben Ghorbel I, Lamboum M, Khanfir M, Braham A, Haouet S et al.** Esophageal involvement in Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2002 ; 43 : 457-460.
183. **Bang D, Yoon KH, Chung HG, Choi EH, Lee ES, Lee S.** Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. *Yonsei Med J* 1997; 38: 428-436.
184. **Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH.** Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000 ; 30 : 144-154.
185. **Isik B, Ara C, Kirimlioglu H, Sogutlu G, Yilmaz M, Yilmaz S et al.** Single or multiple perforations with varying locations as a complication of intestinal Behçet's disease: a report of three cases. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40 : 599-603.
186. **Kaklamani VG, Nikolopoulou N, Sotsiou F, Billis A, Kaklamanis Ph.** Renal involvement in Behçet's disease. Case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (suppl. 24) : S55-S58.
187. **Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Markomichelakis N, Kaklamanis P.** Recurrent epididymo-orchitis in patients with Behçet's disease. *J Urol* 2000 ; 163:487-489.
188. **Kaklamani VG, Tzonou A, Kaklamanis PG.** Behçet's disease associated with malignancies. Report of two cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2005 ; 23 (4suppl. 38) : S27-S33.
189. **Adler YD, Jovanovic S, Jivanjee A, Krause I, Zouboulis CC.** Adamantiades - Behçet's disease with inner ear involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2002 ; 20 (4 suppl. 26): S40-S42.

190. **Kone Paut I, Bernard JI.** Behçet's disease in children : a French nation wide survey. *Arch Fr Pediatr* 1993 ; 50. 145-154.
191. **Yazici H, Biyikli M, Van denLinden S, Schouten HJ.** The "zero patient" design to compare the prevalences of rare diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2001 ; 40 : 121-122.
192. **Seyahi E Ozdogan H.** Juvenile Behçet's diseases. In Y Yazici –H Yazici, (eds.), *Behçet's syndrome*, Springer Science + Business Media, 2010. 205-214.
193. **Seyahi E. Ozdogan H, Ugurlu S.** The outcome children with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2004 ; 22 (4 suppl. 34) : 116.
194. **Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S.** Demographic and clinical properties of juvenile- onset Behçet's disease: a controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2008 ; 58 : 579-584.
195. **Fam AG, Siminoritch KA, Carette S.** From L. Neonatal Behçet's disease's syndrome in an infant of a mother with the disease. *Ann Rheum Dis* 1981 ; 40 : 509-512.
196. **Stark AC, Bhakta B, Chamberlain MA, Dear P, Taylor Pv.** Life-threatening transient neonatal Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1997 ; 36 : 700-702.
197. **Kim DK, Chang SN, Bang D, Lee ES, Lee S.** Clinical analysis of 40 cases of childhood- onset Behçet's disease. *Pediatr Dermatol* 1994;11:95-101.
198. **Fujikawa S, Suemitsu T.** Behçet's disease in children. A nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paidiatr Jpn* 1997 ; 39 : 285-289.
199. **Treudler R, Orfanos CE, Zouboulis CC.** Twenty eight cases of Junevile-onset Adamantiades - Behçet's disease in Germany. *Dermatology* 1999 ; 199 : 15-19.
200. **Sungur GK, Hazirolan D, Yalvac I, Ozel PA, Yuksel D, Vural ET et al.** Clinical and demographic evaluation of Behçet's disease among different paediatric age groups. *Br. J. Ophthalmol* 2009 ; 93 :83-87.
201. **Sarica R. Azizleli G, Kose A, Disci R, Ovul C, Kural Z.** Juvenile Behçet's disease

among 1784 Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1996 ; 35 :109-111.

202. **Kone-Paut I, Bernard JL.** La maladie de Behçet's chez l'enfant en France. *Arch Fr Pediatr* 1993 ; 50 : 561-563.
203. **Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y et al.** Childhood Behçet's disease: clinical features and comparison with adult onset disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 457-462.
204. **Tugal-Tutkum I, Urgancoglu M.** Childhood – onset uveitis in Behçet's disease : a descriptive study of 36 cases. *Ann J Ophthalm* 2003 ; 136 : 1114-1119.
205. **Davatchi F, Assaad – Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B et al.** A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new international criteria for Behçet's disease (ICBD). *Journal of European Academy of Dermatology venereology. Υπό δημοσίευση* (2013).
206. **Seyahi E, Yazici H.** Prognosis of Behçet's syndrome. In: Y Yazici – H Yazici (eds.), *Behçet's syndrome*, Springer Science + Business Media, 2010. 285-298.
207. **Benamour S, Zeroual B, Bennis R, Amraoui A, Bettal S.** Behçet's disease 316 cases. *Presse Med* 1990;19 :1485-9.
208. **Mishima S, Masuda K, Izawa Y, Mochizuke M, Namba K.** Behçet's disease in Iran: Ophthalmological aspects. *Tr Am Ophthalmol Soc* 1979 ; 77 : 225-279.
209. **Benezra D, Cohen E.** Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *Br J ophthalmol* 1986 ; 70 : 589-592.
210. **Cho YJ, Kim WK, Lee JH, Byeon SH, Koh HJ, Kwan OW, Lee Sc.** Visual prognosis and risk factors for Korean patients with Behçet's uveitis. *Ophthalmologica* 2008 ; 222 : 344-350.
211. **Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tuzum H, Tuzuner N et al.** Pulmonary aneurysm in Behçet's syndrome : a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994 ; 33: 48-51.
212. **Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tuzun H, Fresko I et al.** Pulmonary arterial aneurysm in Behçet's syndrome. *Am J Med* 2004 ; 117: 867-870.

213. **Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintag A, Hamuryudan V, Islak C et al.** Behçet's disease : diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001 ; 248 : 95-103.
214. **Yurdakal S, Yazici H.** Behçet's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatology* 2008 ; 22:793-809.
215. **Hatemi, G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gül A et al.** Eular recommendations for the management of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1656-1662.
216. **Kaklamani VG, Kaklamanis PG.** Treatment of Behçet's disease – An update. *Semin Arthritis Rheum* 2001 ; 30 : 229-312.
217. **Yazici H, Hatemi G.** Empirism in managing Behçet's syndrome *Clin exp Rheumatol* 2012 ;30 (suppl. 72): S7-S9.
218. **Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A, Ozyazgan Y, Pazarli II, Tuzun Y et al.** A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica* 1980; 65 : 339-402.
219. **Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O et al.** A double –blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44: 2686-2692.
220. **Hatemi G, Silman A, Bang P, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A et al.** Management of Behçet's disease: a systematic literature review for the European Leage Against Rheumatism endence-based recommendations for the management of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1528-1534.
221. **Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A et al.** A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 281-285.
222. **Benezra O, Cohen E, Chjek T, Friedman G, Pizanti S, De Courten C et al.** Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behçet's syndrome. *Transplant Proc* 1988; 20 : 136-143.

223. **Mat C, Yurdukul S, Uysal S, Cogus F, Ozyazgan Y, Uysal O et al.** A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006 ; 45 :348-352.
224. **Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benecli M, Karaaslan Y, Celik I.** The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996; 39 : 2062-2065.
225. **Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S et al.** Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet's disease:a randomized placebo controlled and double – blind study. *Arch Dermatol* 2002 ; 138: 467-471.
226. **Kotter I, Gunaydin I, Zierhut M, Stubiger N.** The case of interferon alpha in Behçet's disease : review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004 ; 33 : 320-325.
227. **Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y, Mat C, Yurdakul S, Yazici H.** Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behçet's disease: an open study. *Isr Med Assoc J* 2002 ; 4 (11suppl.): 928-930.
228. **Sfikakis PP, Theodosiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN.** Effect of infliximab on sight threatening: panuveitis in Behçet's disease. *Lancet* 2001 ; 358 : 295-296.
229. **Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodosiades PG, Papaefthimiou S et al.** Infliximab for recurrent sight threatening ocular inflammation in Adamantiades - Behçet's disease. *Ann Med* 2004 ; 140 : 404-406.
230. **Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, Frangiadaki K, Kaklamanis P, Sfikakis PP.** A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behçet's disease and comparative 4-week study. *Rheumatology (Oxford)* 2011 ; 50 : 593-597.
231. **Marcomichelakis N, Delicha E, Masselos S, Sfikakis PP.** Intravitreal Infliximab for sight threatening relapsing uveitis in Behçet's disease: a Pilot study in 15 patients. *Am J Ophthalmol* 2012 ; 154 : 534-541.
232. **Arida A, Frangiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP.** Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41 : 61-70.

233. **Tugal-Tutkum I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglou E, Inanc M, et al.** Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that resist to treatment with combination of azathioprine, cyclosporine and corticosteroids in Behçet's disease : an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 2478-2484.
234. **Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad Khalil S, Bodaghi B, Gul A et al.** Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease – review and basis for recommendation. *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 : 736-741.
235. **Sadreddini S, Noshad H, Molaeeffard M, Noshad R.** Treatment of retinal vasculitis in Behçet's disease with rituximab. *Mod Rheumatol* 2008 ; 18 : 306-308.
236. **Hamuryudan V, Kotter I.** Medical management of Behçet's syndrome. In *Behçet's syndrome*. In: Y Yazici –H Yazici (eds.), Behçet's syndrome, Springer Science + Business Media, 2010 . 317-338.
237. **Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Hamuryundan.** Behçet's syndrome : a critical digest of the recent literature. *Clin Exp Rheumatol* 2012 ; 30 (suppl. 72) : S80-S89.
238. **Lilly F, Boyse EA, Old LJ.** Genetic basis of susceptibility to viral leukaemogenesis. *Lancet* 1964 ; 2 (7371) : 1207-1209.
239. **Tiwari JL and Terasaki P.** HLA DR and Disease Associations, Springer, New York (1988).
240. **Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD.** Ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Lancet* 1973 ; 1:904-907.
241. **Benjamin R. Pahram P.** Guilt by association : HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *Immunol Today* 1990 ; 11 :137-142.
242. **Bender K.** The HLA system, Biotest Diagnostics, 5<sup>th</sup> revised version, 1991.
243. **Dorak Tevfik M.** Statistical analysis in HLA and disease association studies – Workshop BSHI 2002 meeting, Glasgow, Sept 16, 2002.
244. **Warrens A, Lechler RI.** Mechanisms of HLA and disease associations. In *HLA in*



health and disease (2<sup>nd</sup> edition). Academic Press, San Diego 2000.

245. **Albert Lj, Inman RD:** Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl J Med* 1999; 341:2068-2074
246. **Terassaki P.I., McClelland JD.** Microdotlet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 1964; 204 : 998-1000.
247. **Daniel P. Stites, Abba I. Terr, Tristram G. Prslow.** Basic and Clinical Immunology. 8<sup>th</sup> edition. 1994.
248. **Miller SA, Dykes DD, Polesky HF.** A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1998 ; 16 : 1215.
249. **Bidwell J.** Advances in DNA-Based HLA-typing methods. *Immunol Today* 1994; 15 :303-307.
250. **Levine JE, Yang Sy.** SSOP typing of the Tenth International Histocompatibility Workshop reference cell lines for HLA-C alleles. *Tissue Antigens* 1994 ; 44 : 174-183.
251. **Bugawan TL, Apple R, Erlich HA.** A method for typing polymorphism at the HLA-A locus using PCR amplification and immobilized oligonucleotide probes. *Tissue Antigens* 1994 ; 44 : 137-147.
252. **Erlich HA, Bugawan T, Begovich AB, Scharfs, Griffith R, Saiki R et al.** HLA-DR, DQ & DP typing using PCR amplification and immobilized probes. *Eur J immunogenet* 1991 ; 18 : 33-55.
253. **Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn Gt, Mullis KB, Erlich HA.** Primer – directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 1988 ; 239 : 487-491.
254. **Ratmet MD, Tait BD.** PCR-SSO Typing for the B5 complex p.545-549 in Charron D (eds.) : Genetic Diversity of HLA : Functional and Medical Implications, Vol I. Paris : EDK, 1997.

255. **Fernandez-Vina MA, Gao X, Moraes ME, Moraes JR, Salatiel I, Miller S et al.** Alleles at four HLA class II loci determined by oligonucleotide hybridization and their associations in five ethnic groups. *Immunogenetics* 1991; 34 : 299-312.
256. **Nevinny-Stickel C, Bettinoti MD, Andreas A, Hinzpeter M, Muhlegger K, Schmütz G, Albert ED.** Nonradioactive HLA class II typing using polymerase chain reaction and Digoxigenin – 11 -2'-3'- dideoxyuridinetriphosphate-labeled oligonucleotide probes. *Hum Immunol* 1991 ; 31 :7-13.
257. **Technical Handbook, 12<sup>th</sup> IHWC HLA Class II reference booklet, Addendum I/95, JD Bignon, M.Fernandes-Vina.** In: Charron D (eds.) : Genetic Diversity of HLA : Functional and Medical Implications, Vol I. Paris : EDK, 1997.
258. **Mantel N, Haenszel W :** Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Nat Cancer Inst* 1959 ; 22:719.
259. **Scheffler WC :** Statistics for health professionals. In Addison-Wesley (eds) : 1984. 230.
260. **Δ.Τριχόπουλος, Π.Λάγιου.** Γενική Κλινική Επιδημιολογία, Αρχές, μέθοδοι και εφαρμογές στην ιατρική έρευνα και τη δημόσια υγεία. Επιστ. Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε, Αθήνα, 2011.
261. **Breslow NE, Day NE :** Statistical methods in cancer research. Vol. 1. The analysis of case – control studies. IARC Scientific Publications No.32. IARC, Lyon, 1980.
262. **Mc Gonagle D, McDermott MF.** A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006 ; 3 : 297.
263. **Ergun T, Gurbuz O, Dogusoy G, Mat C, Yazici H. et al.** Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol* 1998 ; 37 : 194 – 196.
264. **Terkeltaub RA.** Colchicine update : 2008. *Semin Arthritis Rheum* 2009 ; 38 : 411-419.
265. **Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banhashemi A. et al.** Colchicine

versus placebo in Behçet's disease : randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol* 2009 ; 19 : 542-549.

266. **Yamashita N.** Hyperreactivity of neutrophils and abnormal T cell homeostasis : a new insight for pathogenesis of Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997 ; 14 : 11-19.
267. **Suzuki Y, Hoshi K, Matsuda T, Mizushima Y.** Increased peripheral blood gamma delta + T cells and natural killer cells in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992 ; 19 : 588-592.
268. **Sayinalp N, Ozcebe Ol, Ozdemir O, Haznedaroglu IC, Dundar S, Kirazli S.** Cytokines in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 321 – 322.
269. **Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, Sens LS, Lawrence R.** Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1996 ; 55 : 128-133.
270. **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 Behçet's disease. *Lancet* 1996 ; 347 : 789-794.
271. **Takeno M, Shimoyama Y, Kashiwakura J, Nagafuchi H, Sakane T, Suzuki N.** Abnormal killer inhibitory receptor expression on natural killer cells in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2004 ; 24:212-216.
272. **Direskeneli H.** Autoimmunity vs autoinflammation in Behçet's disease : do we oversimplify a complex disorder ? *Rheumatology* 2006 ; 45 : 1461-1465.
273. **Koumantaki Y, Stavropoulou C, Spyropoulou M, Messini H, Papademetropoulos M, Giziaki E et al.** HLA-B\*5101 in Greek Patients with Behçet's disease. *Human Immunology* 59, 1998 ; 250-255.
274. **Middleton D, Menchaca L, Rood H, Komerofsky R.** New allele frequency

database : [http://www, allele frequencies. net](http://www.allele-frequencies.net). Tissue Antigens 2003 ; 61 : 403-407.

275. **Mizuki N, Ohno S** : Immunogenetic studies of Behçet's disease. Rev Rheum (Engl. Ed) 1996; 63 : 520-527.
276. **Mizuki N, Inoko H, Ando H, Nakamura S, Kashiwase K, Akaza T et al.** Behçet's disease associated with one of the HLA-B51 subantigens, HLA – B\*5101. Am J Ophthalmol, 1993; 116:406-409.
277. **Mizuki N, Inoko H, Ishihara M, Ando H, Nakamura S, Nishio M, et al:** A complete type patient with Behçet's disease associated with HLA-B\*5102. Acta Ophthalmol (Copenh) 1994 ; 72: 757-758.
278. **Alballa SR, Al-Dalaan A, El-Ramachi K, Buhlega S, Zuher K.** HLA-B5 (51) in Behçet's disease: Lack of correlation with severity. In Godeau P, Wechsler B (eds.): Elsevier Science Publ. 1993 ; 619-622.
279. **Yurdakul SG, Günaydin I, Tüzün y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, et al.** The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. J Rheumatol 1988 ; 15:820-822.
280. **Goto K, Mizuki N, Ohno S.** Molecular genetic studies of Behçet's disease. In: Hamza M' H (eds.): Behçet's Disease. Proceedings of the Seventh International Conference on Behçet's disease held in Tunis 10-11 October 1996. 102-105.
281. **Mizuki N, Ohno S, Sato T, Ishihara M, Miyata S, Nakamura S et al.** Microsatellite polymorphism between the tumor necrosis factor and HLA-B genes in Behçet's disease. Human Immunol 1995 ; 43:129-135.



